



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**Αντικαρκινικά Οργανομεταλλικά Σύμπλοκα του Ru(II): Σύνθεση, Χαρακτηρισμός  
και Μηχανισμός Δράσης τους**

**Θεόδωρος Τσώλης  
Χημικός**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**Αντικαρκινικά Οργανομεταλλικά Σύμπλοκα του Ru(II): Σύνθεση, Χαρακτηρισμός  
και Μηχανισμός Δράσης τους**

**Θεόδωρος Τσώλης  
Χημικός**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2»



Ορισμός Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής από τη Γ.Σ.Ε.Σ.: 875<sup>Α</sup>/24-01-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Αχιλλέας Γαρούφης, Καθηγητής

Μέλη:

Ιωάννης Πλακατούρας, Καθηγητής

Γεράσιμος Μαλανδρίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 879<sup>Α</sup>/ 21-03-2014

Θέμα: «Αντικαρκινικά Οργανομεταλλικά Σύμπλοκα του Ru(II): Σύνθεση, Χαρακτηρισμός και Μηχανισμός Δράσης τους»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ από τη Γ.Σ.Ε.Σ.: 979<sup>Α</sup>/06-07-2018

1. Γαρούφης Αχιλλέας, Καθηγητής
2. Πλακατούρας Ιωάννης, Καθηγητής
3. Μαλανδρίνος Γεράσιμος, Αναπληρωτής Καθηγητής
4. Καμπανός Θεμιστοκλής, Καθηγητής
5. Λουλούδη Μαρία, Καθηγήτρια
6. Σίσκος Μιχαήλ, Αναπληρωτής Καθηγητής
7. Μάνος Εμμανουήλ, Επίκουρος Καθηγητής

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «Άριστα» στις 24-10-2018

Η Πρόεδρος του Τμήματος Χημείας  
Λουλούδη Μαρία, Καθηγήτρια

Η Γραμματέας του Τμήματος  
Ξανθή Τουτουτζόγλου





**Στους γονείς μου**



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής πραγματοποιήθηκε στο ερευνητικό Εργαστήριο της Ανόργανης Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τη χρονική περίοδο Ιανουάριος 2014 – Οκτώβριος 2018. Η ανάθεση του θέματος, η επίβλεψη και η καθοδήγηση έγινε από τον καθηγητή Ανόργανης Χημείας κ. Αχιλλέα Γαρούφη.

Πρώτα απ' όλα αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω το Δάσκαλο μου κ. Αχιλλέα Γαρούφη τόσο για την επιστημονική του καθοδήγηση όσο και για την κατανόηση, επιμονή, υπομονή, και ανοχή του απέναντι στις προσωπικές μου ανησυχίες, ανάγκες και δυσκολίες που αντιμετώπισα.

Έπειτα να αναφερθώ στην οικογένειά μου, που όλα αυτά τα χρόνια στάθηκε στο πλευρό μου, στήριξε την προσπάθειά μου με κάθε τρόπο και με βοήθησε να ξεπεράσω τις δυσκολίες και να υλοποιήσω την εκπόνηση της διατριβής μου.

Ευχαριστώ τους φίλους, συναδέλφους και συγκατοίκους μου Κωνσταντίνο Υψηλάντη, Ανδρέα Γκίκα και Αλέξανδρο Κιαπέκο για την αμέριστη βοήθεια και την ακούραστη ηθική τους συμπαράσταση όλα αυτά τα χρόνια. Επίσης, τους συναδέλφους και φίλους μου Αλέξανδρο Πλουμιστό και Ξενοφώντα Ασβό για τη βοήθεια και την υποστήριξή τους, καθώς και τους Παναγιώτη Ασημακίδη, Παναγιώτη Πανταζή, Λευτέρη Καραγεώργο και Τάσο Ρούτση για τα πολύ όμορφα φοιτητικά χρόνια. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Μαριαλένα Γεωργιανού, την Αντωνία Γαρυπίδου, όλα τα παιδιά με τα οποία συνεργαστήκαμε στο εργαστήριο, καθώς και όλα τα μέλη του Τομέα Ανόργανης για τη βοήθεια και το όμορφο κλίμα. Εκ βαθέων αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω την Εβίτα Αγγέλη για την κατανόηση και τη στήριξη, που έδειξε ιδίως τον τελευταίο καιρό.

Πολλές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στα υπόλοιπα δύο μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής τον Καθηγητή Ιωάννη Πλακατούρα και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γεράσιμο Μαλανδρίνο του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τις θεωρητικές και εμπειρικές τους γνώσεις.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Κέντρο NMR και τη Μονάδα Περιβαλλοντικής, Βιολογικής και Βιοχημικής ανάλυσης υψηλής ανάλυσης ORBITRAP-LC-MS του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την παροχή πρόσβασης στις εγκαταστάσεις.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                   |     |
|-------------------|-----|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....    | I   |
| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ..... | III |
| ΣΚΟΠΟΣ.....       | IX  |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....     | XI  |
| ABSTRACT.....     | XIV |

|  |    |
|--|----|
| <b>Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> Εισαγωγή</b> .....   | 1  |
| 1. Κυτταροτοξικές ενώσεις του λευκόχρυσου και του ρουθηνίου. ....  | 3  |
| <b>1.1. Εισαγωγή.</b> .....  | 3  |
| <b>1.2. Ενώσεις του λευκόχρυσου.</b> .....   | 4  |
| 1.2.1. Cisplatin. ....   | 4  |
| 1.2.2. Ενώσεις ανάλογες του cisplatin. ....  | 6  |
| 1.2.3. Πολυπυρηνικά σύμπλοκα του λευκοχρύσου. ....   | 8  |
| <b>1.3. Αντικαρκινικά σύμπλοκα του ρουθηνίου. Πιθανή εναλλακτική έναντι των συμπλόκων του λευκόχρυσου.</b> ..... | 12 |
| 1.3.1. Κυτταροτοξικά σύμπλοκα του ρουθηνίου(II) .....  | 13 |
| 1.3.2. Σύμπλοκα του ρουθηνίου με αρένια.....   | 17 |
| 1.3.2.1. Δομικά χαρακτηριστικά των συμπλόκων Ru(II) με αρένια.....   | 18 |
| <b>1.4. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης των αντικαρκινικών συμπλόκων του ρουθηνίου.....</b>                            | 23 |
| <b>1.5. Πολυπυρηνικά σύμπλοκα του ρουθηνίου.</b> .....   | 25 |
| <b>1.6. Διπυρηνικά ετεροπυρηνικά σύμπλοκα λευκόχρυσου–ρουθηνίου.</b> .....                                       | 29 |
| 1.6.1. Διμεταλλικά σύμπλοκα λευκόχρυσου–ρουθηνίου με μακρείς και εύκαμπτους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες (BL)..... | 31 |
| 1.6.2. Διμεταλλικά σύμπλοκα λευκόχρυσου–ρουθηνίου με βραχείς και άκαμπτους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες. ....      | 32 |
| <b>Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> Πειραματικό Μέρος</b> .....  | 39 |
| <b>2.1. Αντιδραστήρια</b> .....  | 41 |
| <b>2.2. Φυσικές μετρήσεις και μέθοδοι.</b> .....   | 42 |
| <b>2.2.1. Φασματοσκοπία NMR</b> .....  | 42 |
| <b>2.2.2. Φασματοσκοπία μάζας.</b> .....   | 42 |
| <b>2.2.3. Φασματοσκοπία Uv-Vis.</b> .....  | 42 |
| <b>2.2.4. X-Ray.</b> .....   | 43 |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>2.2.5. Μοριακά Μοντέλα.....</b>  | <b>43</b> |
| <b>2.2.6. Προσδιορισμός της σταθεράς υδρόλυσης.....</b>   | <b>44</b> |
| <b>2.2.7. Προσδιορισμός της <math>pK_a</math>.....</b>  | <b>45</b> |
| <b>2.2.8. Προσδιορισμός της συγκέντρωσης και παρασκευή του δείγματος του<br/>όλιγονουκλεοτιδίου <math>d(5-CGCGCG-3)_2</math>.....</b>   | <b>45</b> |
| <b>2.2.9. Τιτλοδότηση του όλιγονουκλεοτιδίου <math>d(5-CGCGCG-3)_2</math> με τα σύμπλοκα <math>[(\eta^6-</math><br/><math>cym)Ru(\rho q x)Cl]Cl</math> και <math>[(\eta^6-cym)Ru(\rho b q x)Cl]Cl</math>.....</b> | <b>46</b> |
| <b>2.2.10. Κυτταροτοξικά πειράματα.....</b>   | <b>46</b> |
| <b>2.3. Σύνθεση υποκατάστατων και συμπλόκων.....</b>  | <b>47</b> |
| <b>2.3.1. Σύνθεση Υποκαταστατών.....</b>  | <b>47</b> |
| 2.3.1.1. Σύνθεση της ο-αμινοβενζαλδεΐδης.....   | 47        |
| 2.3.1.2. Σύνθεση της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης ( $\rho q n$ ).....   | 47        |
| 2.3.1.3. Σύνθεση της 2-ιωδοπυριμιδίνης.....   | 48        |
| 2.3.1.4. Σύνθεση της 2,2'-διπυριμιδίνης ( $\rho b m$ ).....   | 48        |
| <b>2.3.2. Σύνθεση συμπλόκων.....</b>  | <b>49</b> |
| 2.3.2.1. Σύνθεση συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6-arene)Ru(N-N)Cl]PF_6$ .....   | 49        |
| 2.3.2.1.1. Σύνθεση του $[(\eta^6-bz)Ru(\rho q n)Cl]PF_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο( $\eta^6$ -βενζόλιο)(2-(2'-<br>πυριδυλο)-κινολίνη)ρουθίνιο(II)].....  | 49        |
| 2.3.2.1.2. Σύνθεση του $[(\eta^6-bz)Ru(\rho b m)Cl]PF_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο( $\eta^6$ -βενζόλιο)(2,2'-<br>διπυριμιδίνη)ρουθίνιο(II)]......  | 49        |
| 2.3.2.1.3. Σύνθεση του $[(\eta^6-cym)Ru(\rho q n)Cl]PF_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο( $\eta^6$ - $\rho$ -κουμένιο)(2-<br>(2'-πυριδυλο)-κινολίνη)ρουθίνιο(II)]......   | 49        |
| 2.3.2.1.4. Σύνθεση του $[(\eta^6-cym)Ru(\rho b m)Cl]PF_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο( $\eta^6$ - $\rho$ -<br>κουμένιο)(2,2'-διπυριμιδίνη)ρουθίνιο(II)].....   | 50        |
| 2.3.2.2. Σύνθεση των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6-αρένιο)Ru(N-N)(9MeG-N_7)](PF_6)_2$ .....  | 50        |
| 2.3.2.2.1. Σύνθεση του $[(\eta^6-bz)Ru(\rho q n)(9MeG-N_7)](PF_6)_2$ , [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6$ -βενζόλιο)(2-<br>(2'-πυριδυλο)-κινολίνη)(9-μεθυλογουανίνη)ρουθίνιο(II)]......                                | 50        |
| 2.3.2.2.2. Σύνθεση του $[(\eta^6-bz)Ru(\rho b m)(9MeG-N_7)](PF_6)_2$ [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6$ -<br>βενζόλιο)(2,2'-διπυριμιδίνη)(9-μεθυλογουανίνη)ρουθίνιο(II)]......   | 51        |
| 2.3.2.2.3. Σύνθεση του $[(\eta^6-bz)Ru(\rho q x)(9MeG-N_7)](PF_6)_2$ [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6$ -βενζόλιο)(2-<br>(2'-πυριδυλο)-κινολίνη)(9-μεθυλογουανίνη)ρουθίνιο(II)]......                                  | 51        |
| 2.3.2.2.4. Σύνθεση του $[(\eta^6-bz)Ru(\rho b y)(9MeG-N_7)](PF_6)_2$ [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6$ -<br>βενζόλιο)(2,2'-διπυριμιδίνη)(9-μεθυλογουανίνη)ρουθίνιο(II)]......   | 51        |
| 2.3.2.2.5. Σύνθεση του $[(\eta^6-cym)Ru(\rho q n)(9MeG-N_7)](PF_6)_2$ , [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6$ - $\rho$ -<br>κουμένιο)(2-(2'-πυριδυλο)-κινολίνη)(9-μεθυλογουανίνη)] ρουθίνιο(II)]......                    | 52        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.3.2.2.6. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brm})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6\text{-p}$ -κουμένιο) (2,2'-διπυριμιδίνη) (9-μεθυλογουανίνη)] ρουθίνιο(II)].....                      | 52        |
| 2.3.2.2.7 Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pqn})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6\text{-p}$ -κουμένιο) (2-(2'-πυριδυλο)-κινόξαλίνη) (9-μεθυλογουανίνη)] ρουθίνιο(II)]. .....            | 53        |
| 2.3.2.2.8. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbqx})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6\text{-p}$ -κουμένιο) (2-(2'-πυριδυλο)-βενζυλκινόξαλίνη) (9-μεθυλογουανίνη)] ρουθίνιο(II)] (16)..... | 53        |
| 2.3.2.2.9. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bry})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6\text{-p}$ -κουμένιο)(2,2'-διπυριμιδίνη)(9-μεθυλογουανίνη)ρουθίνιο(II)]. .....                          | 53        |
| 2.3.2.3. Σύνθεση διμεταλλικών ετεροπυρηνικών συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arénio})\text{Ru}(\text{brm})(\text{MCl}_2)]\text{PF}_6$ .....  | 54        |
| 2.3.2.3.1. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\text{brm})\text{PtCl}_2)]\text{PF}_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο ( $\eta^6\text{-κουμένιο}$ ) (2,2'-διπυριμιδίνη) ρουθίνιο(II)-διχλωρο λευκόχρυσος(II)]......                  | 54        |
| 2.3.2.3.2. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\text{brm})\text{PdCl}_2)]\text{PF}_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο ( $\eta^6\text{-κουμένιο}$ ) (2,2'-διπυριμιδίνη) ρουθίνιο(II)-διχλωρο παλλάδιο(II)]......                     | 54        |
| 2.3.2.3.3. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-bz})\text{ClRu}(\text{brm})\text{PtCl}_2)]\text{PF}_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο ( $\eta^6\text{-βενζόλιο}$ ) (2,2'-διπυριμιδίνη) ρουθίνιο(II)-διχλωρο λευκόχρυσος(II)]. .....                  | 55        |
| 2.3.2.3.4. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-bz})\text{ClRu}(\text{brm})\text{PdCl}_2)]\text{PF}_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο ( $\eta^6\text{-βενζόλιο}$ ) (2,2'-διπυριμιδίνη) ρουθίνιο(II)-διχλωρο παλλάδιο(II)]. .....                     | 55        |
| <b>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> Αποτελεσμάτα Συζήτηση</b> .....   | <b>57</b> |
| <b>3.1. Σύνθεση και χαρακτηρισμός των υποκαταστατών.</b> .....  | <b>59</b> |
| <b>3.1.1. Σύνθεση των υποκαταστατών.</b> .....  | <b>59</b> |
| <b>3.1.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των υποκαταστατών</b> .....   | <b>60</b> |
| 3.1.2.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR των υποκαταστατών.....  | 60        |
| 3.1.2.1.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR της ο-αμινοβενζαλδεΐδης.....  | 60        |
| 3.1.2.1.2. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR της 2-(2'-πυριδυλο)κινόλινης (pqn). .....   | 61        |
| 3.1.2.1.3. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR της 2-ιωδοπυριμιδίνης.....  | 62        |
| 3.1.2.1.4. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR της 2,2'-διπυριμιδίνης (brm). .....   | 62        |
| 3.1.2.2. Απόδοση των σημάτων $^{13}\text{C}$ NMR των υποκαταστατών.....   | 63        |
| 3.1.2.2.1. Απόδοση των σημάτων $^{13}\text{C}$ NMR της NMR της 2-(2'-πυριδυλο)κινόλινης (pqn). .....  | 63        |
| 3.1.2.3. Απόδοση των κορυφών ESI-MS των υποκαταστατών. ....   | 64        |
| 3.1.2.3.1. Απόδοση της κορυφής ESI-MS της 2-(2'-πυριδυλο)κινόλινης (pqn). .....   | 64        |
| 3.1.2.3.2. Απόδοση της κορυφής ESI-MS της 2,2'-διπυριμιδίνης (brm). .....   | 65        |
| <b>3.2. Σύνθεση και χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής <math>[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6</math> (arene: bz ή p-cym και N-N': pqn ή brm).</b> .....  | <b>66</b> |

|   |     |
|---|-----|
| <b>3.2.1. Σύνθεση των συμπλόκων της μορφής <math>[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6</math> (arene: bz ή p-cym και N-N': ρη ή bpm).</b>   | 66  |
| <b>3.2.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής <math>[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6</math>.</b>  | 67  |
| 3.2.2.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .  | 67  |
| 3.2.2.1.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR των συμπλόκων $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .  | 67  |
| 3.2.2.1.2. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR των συμπλόκων $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .   | 70  |
| 3.2.2.2. Απόδοση των σημάτων $^{13}\text{C}$ NMR των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .   | 76  |
| 3.2.2.2.1. Απόδοση των σημάτων $^{13}\text{C}$ NMR των συμπλόκων $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .   | 76  |
| 3.2.2.2.2. Απόδοση των σημάτων $^{13}\text{C}$ NMR των συμπλόκων $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .  | 78  |
| 3.2.2.3. Απόδοση των κορυφών HR-ESI-MS των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .   | 81  |
| 3.2.2.4. Περιγραφή των δομών των συμπλόκων $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\alpha\chi)\text{Cl}]\text{PF}_6$ (2) και $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta)\text{Cl}]\text{PF}_6$ (6) με κρυσταλλογραφία X-Ray.   | 83  |
| <b>3.3. Υδρόλυση των συμπλόκων και ισοροπία.</b>  | 85  |
| <b>3.4. Σύνθεση και χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής <math>[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2</math>.</b>  | 94  |
| <b>3.4.1. Σύνθεση των συμπλόκων της μορφής <math>[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2</math>.</b>  | 94  |
| <b>3.4.2. Χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής <math>[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2</math>.</b>  | 95  |
| 3.4.2.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ .   | 95  |
| 3.4.2.2. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ .  | 98  |
| 3.4.2.3. Προστασία του πρωτονίου H8 της 9-μέθυλο γουανίνης.   | 102 |
| 3.4.2.4. Αποπροστασία του πρωτονίου -NH1 της 9-μέθυλο γουανίνης.  | 105 |
| 3.4.2.5. Απόδοση των κορυφών HR-ESI-MS των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ .   | 107 |
| <b>3.5. Αλληλεπιδράσεις των συμπλόκων <math>[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\alpha\chi)\text{Cl}]\text{Cl}</math> και <math>[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\beta\alpha\chi)\text{Cl}]\text{Cl}</math> με το ολιγονουκλεοτίδιο <math>d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2</math>.</b> | 109 |
| <b>3.5.1. Απόδοση των σημάτων <math>^1\text{H}</math> NMR του ολιγονουκλεοτιδίου <math>d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2</math>.</b>   | 109 |
| <b>3.5.2. Αλληλεπίδραση του συμπλόκου <math>[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\alpha\chi)\text{Cl}]\text{Cl}</math> (7)Cl με το ολιγονουκλεοτίδιο <math>d(5'\text{-C GCGCG-3}')_2</math>.</b>   | 111 |



|  |     |
|--|-----|
| 3.5.3. Αλληλεπίδραση του συμπλόκου $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\text{bq})\text{Cl}]\text{Cl}$ (8)Cl με το ολιγονουκλεοτίδιο $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$ .  | 115 |
| 3.5.4. Αλληλεπίδραση του συμπλόκου $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]\text{Cl}$ (11)Cl με το ολιγονουκλεοτίδιο $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$ .   | 122 |
| 3.6.Κυτταροτοξικότητα των συμπλόκων μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{Cl}$ .   | 124 |
| 3.7. Σύνθεση και χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{MCl}_2]]\text{PF}_6$ , όπου $\eta^6\text{-arene} = \text{bz}$ ή $p\text{-cym}$ και $M = \text{Pt}$ ή $\text{Pd}$ . | 126 |
| 3.7.1. Σύνθεση των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{MCl}_2]]\text{PF}_6$ , $M = \text{Pt}$ ή $\text{Pd}$ .   | 126 |
| 3.7.2. Χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{MCl}_2]]\text{PF}_6$ .   | 127 |
| 3.7.2.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ και $^{195}\text{Pt}$ NMR των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{MCl}_2]]\text{PF}_6$ .  | 127 |
| 3.7.2.2. Απόδοση των κορυφών HR-ESI-MS των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{MCl}_2]]\text{PF}_6$ .   | 131 |
| 3.7.3. Διάσπαση του συμπλόκου $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]]\text{PF}_6$ σε $\text{dmsO-d}_6$ .   | 132 |
| 3.7.4. Μελέτη αλληλεπίδρασης του διμεταλλικού συμπλόκου $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]]\text{Cl}$ με $9\text{MeG}$ .   | 137 |
| Γενικά Συμπεράσματα  | 148 |
| Παράρτημα  | 153 |
| Βιβλιογραφία   | 187 |
| Δημοσιεύσεις   | 196 |



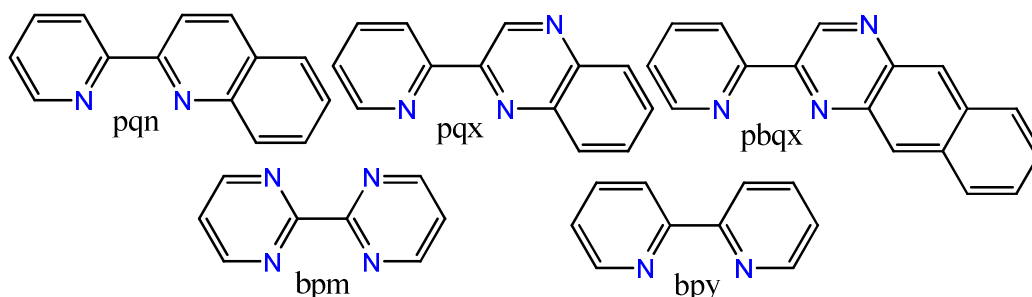
## ΣΚΟΠΟΣ

- Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός οργανομεταλλικών συμπλόκων ενώσεων του Ru(II) τύπου 'riano stool' με μια σειρά διδοντικών αρωματικών διμινών, με στόχο να γίνει διερεύνηση της αντικαρκινικής δράσης των συμπλόκων αυτών καθώς και του ρόλου των χηλικών υποκαταστατών τύπου N-N' στη δέσμευση τους στο DNA και στην επαγόμενη κυτταροτοξικότητα τους.
- Είναι γνωστό ότι ενώσεις αυτού του τύπου αποτελούν σήμερα ένα σημαντικό πεδίο στην αντικαρκινική έρευνα ενώσεων του Ru(II). Πιστεύεται ότι οι ενώσεις τύπου 'riano stool' δεσμεύονται στο DNA χρησιμοποιώντας τόσο την αρωματική φύση των υποκαταστατών όσο και την ένταξη με απευθείας δεσμό με τις νουκλεϊνικές βάσεις μετά από την υδρόλυση του δεσμού Ru-Cl.
- Θεωρώντας ότι η ταχύτητα υδρόλυσης μπορεί να επηρεαστεί και από τον χηλικό υποκαταστάτη, χρησιμοποιήσαμε μια σειρά χηλικών υποκαταστατών τύπου N-N' με συστηματικά αυξανόμενο αρωματικό 'πλατώ' για να μελετηθεί η ταχύτητα υδρόλυσης.
- Ακομή στόχος μας ήταν η μελέτη ένταξης των παραπάνω συμπλόκων στην 9-μέθυλο γουανίνη, που αποτελεί και το στόχο τέτοιων συμπλόκων σε βιολογικά συστήματα.
- Τέλος, παράλληλος σκόπος της διατριβής ήταν η διεύρυνση των αντικαρκινικών ιδιοτήτων των συμπλόκων ρουθηνίου riano stool, με τη σύνθεση και τον χαρακτηρισμό διμεταλλικών συμπλόκων Ru-Pt, τη μελέτη της κυτταροτοξικής δραστηριότητας τους καθώς και του τρόπου δράσης τους.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι οργανομεταλλικές ενώσεις του Ru(II), τύπου 'riano stool', με αρένια αποτελούν ένα σημαντικό πεδίο έρευνας τα τελευταία χρόνια, εξ' αιτίας των κυτταροτοξικών ιδιοτήτων που εμφανίζουν. Οι ενώσεις αυτές δεσμεύονται στο DNA χρησιμοποιώντας τόσο την αρωματική φύση των υποκαταστατών όσο και την ένταξη με απευθείας δεσμό με τις νουκλεϊνικές βάσεις, έπειτα από την υδρόλυση του δεσμού Ru-Cl. Στην παρούσα εργασία συνθέσαμε ενώσεις γενικού τύπου  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ , χρησιμοποιώντας για αρένια, βενζόλιο ή κουμένιο και για υποκαταστάτες (N-N') τις αρωματικές διιμίμες με συστηματικά αυξανόμενο αρωματικό πλατώ, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα.



*rqn* = 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνη, *rqx* = 2-(2'-πυριδυλο)κινόξαλίνη, *rbqx* = 2-(2'-πυριδυλο)βενζοκινόξαλίνη, *brm* = 2,2'-διπυριμιδίνη και *bpy* = 2,2'-διπυριδίνη.

Η σύνθεση των ενώσεων του γενικού τύπου  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$  έγινε μέσω της αντίδρασης διάσπασης του διμερούς συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$  και προσθήκης του χηλικού υποκαταστάτη N-N'. Τα σύμπλοκα που απομονώθηκαν χαρακτηρίστηκαν με φασματοσκοπία NMR ( $^1\text{H}$  NMR  $^{13}\text{C}$  NMR), φασματομετρία μάζας με ιονισμό Electrospray (ESI-MS) και με επίλυση της κρυσταλλικής δομής με περίθλαση ακτίνων-X. Οι νέες ενώσεις που συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν, υιοθετούν όλες την γεωμετρία 'riano stool' με χηλική ένταξη του υποκαταστάτη N-N', το αρένιο και το χλώριο να καταλαμβάνουν τις εναπομένουσες θέσεις του μεταλλικού κέντρου.

Τα σύμπλοκα  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-bz})(\text{rqx})\text{Cl}]\text{Cl}$ ,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-bz})(\text{rbqx})\text{Cl}]\text{Cl}$ ,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{rqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  και  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{rbqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  δοκιμάστηκαν έναντι διαφόρων καρκινικών κυτταρικών σειρών, παρουσιάζοντας αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα, με τιμές  $\text{IC}_{50}$  μικρότερες από  $1\mu\text{M}$ .

Οι ενώσεις  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{rqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  και  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{rbqx})\text{Cl}]\text{Cl}$ , παρόλο που βρέθηκαν να είναι σταθερές σε υδατικό διάλυμα διατηρώντας την ίδια σφαίρα ένταξης ( $\eta^6\text{-cym}$ , N-N' και Cl), αλληλεπιδρούν με το ολιγονουκλεοτίδιο  $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$  μέσω της εκάστοτε αρωματικής διιμίμης. Η αλληλεπίδραση πραγματοποιείται στη μικρή αύλακα του DNA, προκαλώντας

επιμήκυνση ή διάσπαση των δεσμών υδρογόνου Watson-Crick (W-C). Δεδομένου ότι το αρένιο δεν συμμετέχει στην αλληλεπίδραση, καθώς βρίσκεται από την αντίθετη πλευρά, μπορούμε να εξάγουμε το συμπέρασμα ότι η κυτταροτοξικότητα αυτών οφείλεται σε αυτή του είδους την αλληλεπίδραση.

Η μελέτη της υδρόλυσης των συμπλόκων  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{Cl}$ , όπου N-N': ρqη, ρqκ και ρbqκ, πραγματοποιήθηκε με φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  NMR και φασματοσκοπία HR-ESI-MS στους 298 K, έπειτα από απομάκρυνση του αντισταθμιστικού χλωρίου. Από την ολοκλήρωση επιλεγμένων κορυφών και κατασκευή του διαγράμματος  $\{[(\text{Ru-H}_2\text{O})] = f(t)\}$  υπολογίσθηκαν οι σταθερές ταχύτητας (k) και οι χρόνοι ημιζωής ( $t_{1/2}$ ) των αντιδράσεων υδρόλυσης. Ο  $t_{1/2}$  του σύμπλοκου με το ρqκ βρέθηκε μικρότερος από αυτόν του συμπλόκου με το ρbqκ, υποδεικνύοντας ότι ο επιπλέον αρωματικός δακτύλιος του ρbqκ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ταχύτητα υδρόλυσης των συμπλόκων.

Η σύνθεση των συμπλόκων του γενικού τύπου  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , όπου arene: bz ή p-cym και N-N': ρqη, ρqκ, ρbqκ, bpm και bpy, έγινε έπειτα από απομάκρυνση του ενταγμένου Cl από τα πρόδρομα σύμπλοκα  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$  και μετέπειτα προσθήκη της 9-μεθυλογουανίνης (9MeG). Τα σύμπλοκα που απομονώθηκαν χαρακτηρίστηκαν με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητισμού πρωτονίου και με φασματομετρία μάζας με ιονισμό Electrospray (ESI-MS). Οι φασματοσκοπικές τεχνικές NMR οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ισχυρή προστασία του 9-MeGH8 οφείλεται στον προσανατολισμό του δακτυλίου της πουρίνης, όπου είναι με τέτοιο τρόπο ώστε το H<sub>8</sub> του ιμιδαζολίου να βρίσκεται πάνω από τον αρωματικό δακτύλιο της διμίνης.

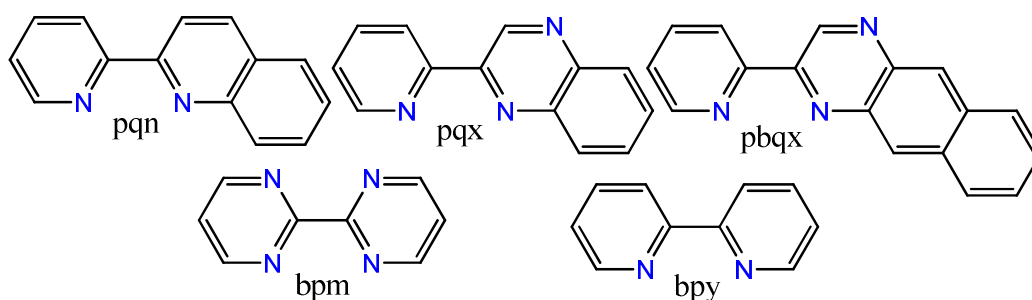
Τα ετεροπυρηνικά σύμπλοκα  $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{MCl}_2]\text{PF}_6$ , όπου M: Pt ή Pd, συντέθηκαν έπειτα από αντίδραση του cis-Pt(dmsO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ή του cis-Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> με το σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}]\text{Cl}$ . Ο χαρακτηρισμός των ετεροπυρηνικών συμπλόκων έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου και λευκοχρύσου ( $^1\text{H}$  NMR και  $^{195}\text{Pt}$  NMR) και με φασματομετρία μάζας με ιονισμό Electrospray (ESI-MS).

Το ετεροπυρηνικό σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$  διασπάται σε dmsO με αποτέλεσμα να λαμβάνονται τέσσερα προϊόντα. Το ίδιο παρατηρήθηκε και κατά την αντίδραση του με 9MeG. Συγκεκριμένα το διμεταλλικό σύμπλοκο διασπάται έπειτα από την ένταξη της 9-MeG στο μεταλλικό κέντρο του λευκοχρύσου και δημιουργία κυρίως της ένωσης  $[\text{Pt}(\text{bpm})(\text{9MeG-N}_7)\text{Cl}]^+$ . Τα ετεροπυρηνικά σύμπλοκα που συντέθηκαν βρίσκονται στο στάδιο των μελετών ως προς τις αντικαρκινικές τους ιδιότητες.



## ABSTRACT

The synthesis of Ru(II) organometallic ‘piano stool’ compounds has recently evolved into an important research field, due to the cytotoxic properties they exhibit. These compounds bind to DNA both through aromatic interactions with the ligands and via coordination, by directly bonding with the nucleic bases, following the hydrolysis of the Ru-Cl bond. In this work, compounds of the general formula  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$  have been synthesized, where arene = benzene or cymene and (N-N') aromatic diimines with a systematically increasing aromatic plateau, as shown in the figure below.



*pqn* = 2-(2'-pyridyl)quinoline, *pqx* = 2-(2'-pyridyl)quinoxaline, *pbqx* = 2-(2'-pyridyl)benzoquinoxaline, *bpm* = 2,2'-bipyrimidine and *bpy* = 2,2'-bipyridine.

The synthesis of the ‘piano stool’ compounds was achieved through the reaction of the dimeric complex  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$  with the chelating ligand N-N'. The complexes were isolated and characterized by NMR techniques ( $^1\text{H}$  NMR, and  $^{13}\text{C}$  NMR), mass spectrometry and X-ray diffraction. All the prepared compounds adopt the ‘piano stool’ geometry with a bidentate chelate ligand N-N', an arene and a chloride occupying the remaining positions of the metal center.

The complexes  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-bz})(\text{pqx})\text{Cl}]\text{Cl}$ ,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-bz})(\text{pbqx})\text{Cl}]\text{Cl}$ ,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{pqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  and  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{pbqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  were tested against various cancer cell lines, exhibiting remarkable cytotoxicity, with observed  $\text{IC}_{50}$  values of less than  $1\ \mu\text{M}$ .

The compounds  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{pqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  and  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{pbqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  were found to be stable in aqueous media without being hydrolyzed, preserving their saturated coordination sphere ( $\eta^6\text{-arene}$ , N-N', Cl). However, it was discovered that they both interact with the hexamer, with the outer side of the chelating ligand N-N', causing elongation or disruption of the oligonucleotide Watson-Crick (W-C) hydrogen bonds. Since the arene does not take part in the interaction, as it lies on the opposite side, it can be concluded that their cytotoxic activity could be owed to this type of interaction.



The study of the hydrolysis of the complexes  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{Cl}$ , where N-N': pqn, pqx and pbqx, was performed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy and HR-ESI mass spectroscopy at 298 K, after removal of the counter chloride. The rate constants (k) and the half-lives ( $t_{1/2}$ ) of the hydrolysis reactions were calculated from the integration of selected signals and the construction of the diagram  $\{[(\text{Ru-H}_2\text{O})] = f(t)\}$ . The  $t_{1/2}$  of the complex with pqx was found to be less than that of the complex with pbqx, indicating that the additional aromatic ring of pbqx plays an important role in the rate of the hydrolysis reaction.

The complexes  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , where arene: bz or p-cym and N-N': pqn, pqx, pbqx, bpm or bpy, were synthesized by the subtraction of the coordinated chloride with  $\text{AgNO}_3$  from the precursor complexes  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ , followed by the reaction of the resulting solution with excess of 9-MeG. The complexes were isolated and characterized by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy and HR-ESI mass spectroscopy. NMR spectroscopic techniques lead to the conclusion that the strong shielding effect on 9-MeGH8 is due to the orientation of the purine ring in such a way that the imidazole H8 faces the aromatic ring of the diimine ligands.

The heterometallic complexes  $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{MCl}_2]\text{PF}_6$ , where M: Pt or Pd, were synthesized by the reaction of  $\text{cis-Pt}(\text{dmsO})_2\text{Cl}_2$  or  $\text{cis-Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$  with the  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}]\text{Cl}$ . The complexes were characterized by NMR measurements ( $^1\text{H}$  NMR &  $^{195}\text{Pt}$  NMR) and Electrospray Ionisation Mass Spectrometry (ESI-MS).

The heterometallic complex  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$  got cleaved in DMSO, which resulted in four distinct products. The same was observed when reacting with 9MeG. In particular, following the coordination of 9MeG to the platinum site, the bimetallic complex was cleaved, and mainly the compound  $[\text{Pt}(\text{bpm})(\text{9MeG-N}_7)\text{Cl}]^+$  was generated. All the synthesized heterometallic complexes are under investigation with regard to their anticancer properties.



# Κεφάλαιο 1°

## *Εισαγωγή*

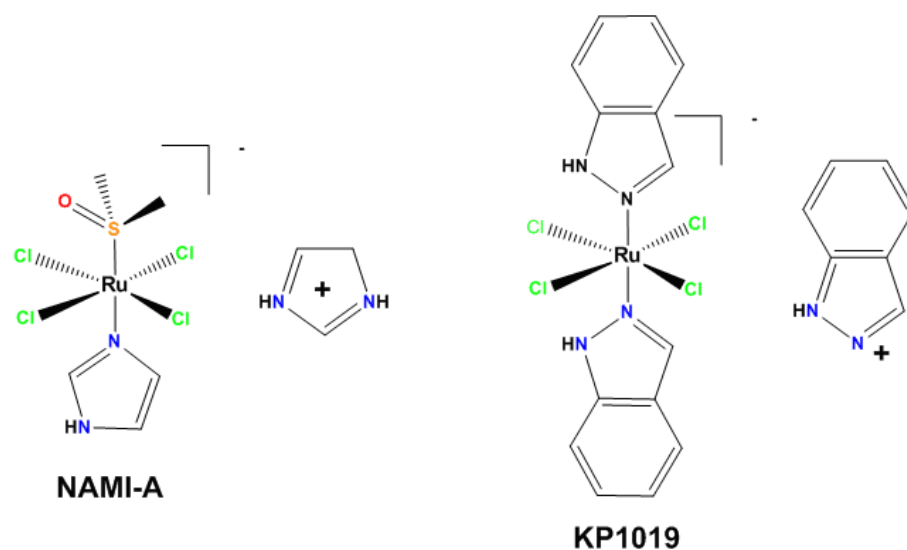


## 1. Κυτταροτοξικές ενώσεις του λευκόχρυσου και του ρουθηνίου.

### 1.1. Εισαγωγή.

Ο καρκίνος είναι μία από τις πλέον θανατηφόρες ασθένειες στον κόσμο που προκαλείται κυρίως από ανωμαλίες στο γενετικό υλικό κατά την διαδικασία πολλαπλασιασμού του κυττάρου [1]. Αυτές οι ανωμαλίες οφείλονται **i)** στην επίδραση διάφορων γεννητικών και κληρονομικών παραγόντων **ii)** στην έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες και **iii)** σε συγκεκριμένο τύπο ακτινοβολίας. Ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου και τον ιστό εμφάνισης του, αυτή η ασθένεια καταπολεμάται με χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοβολία και ανοσοθεραπεία [2]. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, η αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου έχει καταστεί ένα από τα πιο ενδιαφέροντα πεδία έρευνας, δεδομένου ότι ορισμένα είδη καρκινικών κυττάρων παραμένουν ανθεκτικά στις διαθέσιμες θεραπείες [3]. Ως εκ τούτου, οι τρέχουσες ερευνητικές μελέτες επικεντρώνονται στη σύνθεση νέων φαρμάκων τα οποία θα παρουσιάζουν βελτιωμένη δραστηριότητα και μειωμένη τοξικότητα [4].

Ακόμη αν και πολλά μεταλλικά ιόντα θεωρούνται τοξικά για τον ανθρώπινο οργανισμό, κάποια άλλα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο σε πολλές βιολογικές διεργασίες [5]. Έτσι πολλές ενώσεις με βάση το μέταλλο μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδραστικές ουσίες και πιθανόν ως φάρμακα σε συγκεντρώσεις που δεν είναι τοξικές για τον οργανισμό. Ο αριθμός των αντικαρκινικών φαρμάκων με βάση το μέταλλο που βρίσκονται σήμερα σε κλινική χρήση εξακολουθεί να είναι μικρός και εντοπίζεται κυρίως σε ενώσεις του λευκόχρυσου. Το cisplatin, cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (cis-διχλωροδιάμινο λευκόχρυσος(II)), και τα άλλα δύο ανάλογά του, carboplatin και oxaliplatin, είναι μια κατηγορία ευρέως χρησιμοποιούμενων αντικαρκινικών φαρμάκων. Η αντικαρκινική δράση τους οφείλεται στην σύνδεση τους, μέσω δεσμών ένταξης, με το DNA που αναστέλλουν τόσο την αντιγραφή του όσο και τη μεταγραφή. Αν και οι ενώσεις αυτές χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου παρουσιάζουν σημαντικές παρενέργειες που εμποδίζουν την χορήγηση μεγάλων δόσεων και συνεπώς μεγάλης αποτελεσματικότητας. Επίσης έχουν σχετικά μικρή διαλυτότητα στο νερό, ενώ ορισμένα είδη καρκινικών κυττάρων εμφανίζουν αντίσταση, με αποτέλεσμα να περιορίζονται οι κλινικές εφαρμογές τους. Έτσι υπήρξε μεγάλο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη συμπλόκων με διαφορετικό μέταλλο, με μειωμένη τοξικότητα, μεγαλύτερο εύρος δράσης και συνεπώς βελτιωμένη αποτελεσματικότητα [6]. Μεταξύ αυτών, τα σύμπλοκα του ρουθηνίου είναι αυτά που έχουν μελετηθεί περισσότερο. Οι δύο πλέον υποσχόμενες αντικαρκινικές ενώσεις του ρουθηνίου που προχώρησαν σε κλινικές δοκιμές είναι το NAMI-A [7] και το KP1019 [8] (Εικόνα 1.1.). Η πρώτη έχει δείξει μοναδική αντιμεταστατική δραστηριότητα, ενώ η δεύτερη βρέθηκε να είναι δραστική έναντι των περισσότερων καρκινικών κυττάρων, τα οποία ήταν ανθεκτικά στα φάρμακα του λευκόχρυσου.



*Εικόνα 1.1. Οι δομές των συμπλόκων NAMI-A και KP1019.*

## 1.2. Ενώσεις του λευκόχρυσου.

### 1.2.1. Cisplatin.

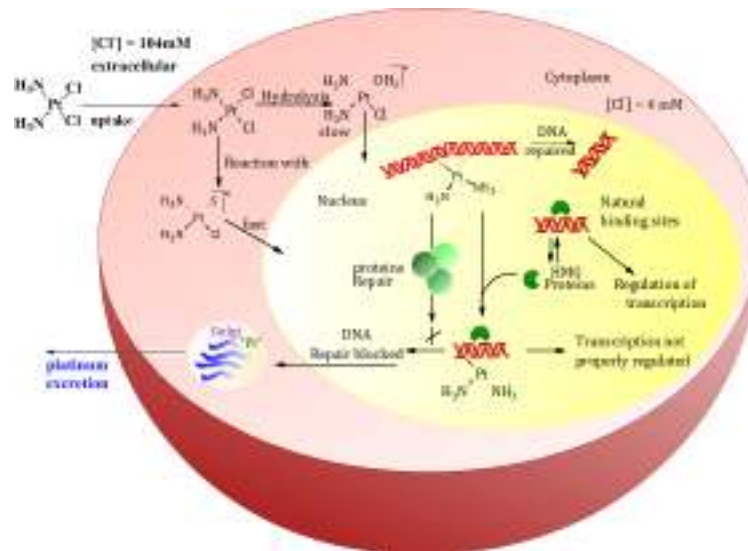
Η αντικαρκινική δράση του cisplatin ανακαλύφθηκε τυχαία το 1969 από τον Barnett Rosenberg κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης βακτηρίων *Escherichia coli* (*E. coli*) σε διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου, όπου μελετούσε τις επιπτώσεις του ηλεκτρικού πεδίου χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδιο λευκόχρυσου [9]. Για τον νηματώδη και ασυνήθιστο πολλαπλασιασμό του βακτηρίου θεωρήθηκε υπεύθυνη μια ένωση που δημιουργήθηκε στο διάλυμα, το  $\text{cis}-(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2$ . Πολύ σύντομα η ένωση αυτή συντέθηκε και μελετήθηκε ενώ εγκρίθηκε για θεραπευτική χρήση πρώτη φορά το 1978. Το cisplatin ενώνεται με το DNA και επεμβαίνει στην αντιγραφή και μεταγραφή του, προκαλώντας κυτταρική απόπτωση [10].

Μετά την επιτυχία του cisplatin ακολούθησε ο σχεδιασμός και η σύνθεση χιλιάδων συμπλόκων, που φέρουν ως κεντρικό άτομο το λευκόχρυσο, καθώς και ο έλεγχος τους ως προς την αντικαρκινική τους δράση. Με βάση τα αποτελέσματα που συγκεντρώθηκαν από έναν μεγάλο αριθμό συμπλόκων, ο Cleare και ο Hoeschele, πρότειναν κανόνες για το πως σχετίζεται η δομή του συμπλόκου με την δραστικότητα του [11,12].

Έτσι πρότειναν:

- Τα σύμπλοκα του λευκόχρυσου πρέπει να διαθέτουν ανιονικές αποχωρούσες ομάδες, οι οποίες να δεσμεύονται με το λευκόχρυσο με μέτριας ισχύος δεσμούς.
- Τα σύμπλοκα του λευκόχρυσου πρέπει να έχουν cis γεωμετρία. Η cis γεωμετρία προτιμάται επειδή τα σύμπλοκα με trans γεωμετρία, στα πρώτα πειράματα που έγιναν, βρέθηκαν να είναι ανενεργά. Σήμερα αυτό αμφισβητείται.
- Οι άμινο ομάδες πρέπει να διαθέτουν τουλάχιστον ένα χαρακτηριστικό δεσμό N-H, καθώς θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο για το σχηματισμό δεσμού υδρογόνου με τις βάσεις του DNA [12].
- Το σύμπλοκο πρέπει να είναι ουδέτερο. Θεωρήθηκε ότι τα ουδέτερα σύμπλοκα διαθέτουν υψηλότερη δραστικότητα. Επίσης διευκολύνεται η είσοδος του φαρμάκου από την κυτταρική μεμβράνη [13].

Περαιτέρω μελέτες για το cisplatin διαλεύκαναν το μηχανισμό με τον οποίο οι ενώσεις του οδηγούν τα καρκινικά κύτταρα σε απόπτωση. Σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο κύριος στόχος δέσμευσης του cisplatin είναι το DNA [14]. Στο πλάσμα του αίματος, η συγκέντρωση των χλωριούχων ιόντων είναι αρκετά υψηλή (~100 mM) με αποτέλεσμα να καταστέλλεται η υδρόλυση του συμπλόκου και το μεγαλύτερο μέρος του να παραμένει αμετάβλητο. [12, 15]. Το cisplatin εισέρχεται στο κύτταρο είτε με παθητική διάχυση είτε με ενεργητική πρόσληψη, καθώς είναι ηλεκτρικά ουδέτερο. Ωστόσο μετά τη διέλευση του cisplatin από τις κυτταρικές μεμβράνες, υφίσταται υδρόλυση του ενός ή και των δύο χλωρίων παράγοντας έτσι φορτισμένα χημικά είδη (Εικόνα 1.2.) [9, 12, 16]. Η πρώτη υδρόλυση, από την οποία εξαρτάται η ταχύτητα αντίδρασης του cisplatin με το DNA, είναι ταχεία λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης των ιόντων χλωρίου στο εσωτερικό του κυττάρου (περίπου από 2 - 4 mM) [17, 18]. Δεδομένου ότι το νερό είναι καλύτερη αποχωρούσα ομάδα από το χλώριο, τα προκύπτοντα φορτισμένα είδη είναι πιο δραστικά σε αντιδράσεις με βιομόρια [19]. Στη συνέχεια κατάλληλες πρωτεΐνες παρεμβαίνουν και μετά από την αναγνώριση των προϊόντων προσθήκης του cisplatin στο DNA, αποτρέπουν την μεταγραφή και το κύτταρο οδηγείται σε απόπτωση (Εικόνα 1.2.) [16]. Στο κυτταρόπλασμα κάποια ποσότητα του φαρμάκου μπορεί να αντιδράσει με ενώσεις, που φέρουν άτομα δότες θείου ή αζώτου παράγοντας σταθερές ενώσεις [20, 21]. Βέβαια η συσσώρευση συμπλόκων του λευκόχρυσου σε πρωτεΐνες, μέσω δέσμευσής του με άτομα S ή N, μπορεί να οδηγήσει σε απενεργοποίηση του φαρμάκου και εμφάνιση τοξικών παρενεργειών. Η «αστοχία» αυτή, επηρεάζει τη βιοκατανομή και τη κινητική του φαρμάκου [19, 22, 23] και έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστικότητάς του [22, 24].



**Εικόνα 1.2.** Σχηματική απεικόνιση της κατανομής του cisplatin μέσα στο κύτταρο και των αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα.

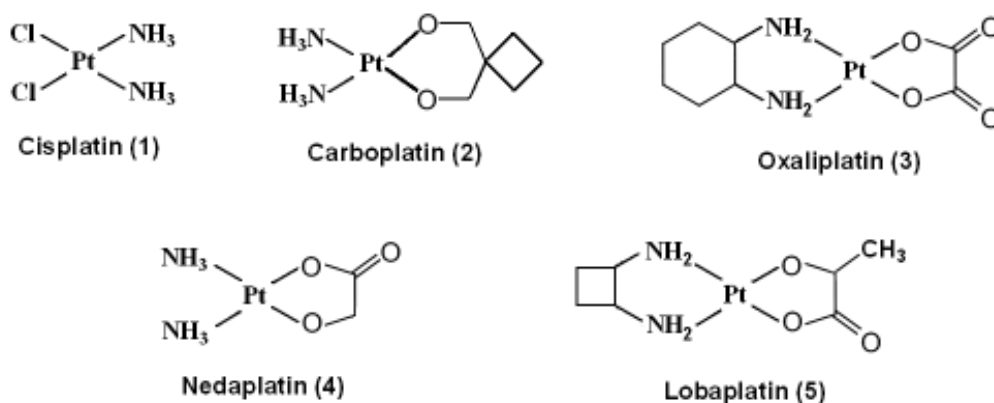
Υπάρχουν όμως ορισμένα καρκινικά κύτταρα που παραμένουν ανθεκτικά έναντι του cisplatin. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η ανάπτυξη της αντίστασης έναντι στο cisplatin προέρχεται από τους ακόλουθους παράγοντες [12, 25, 26, 27]:

- Χαμηλή ενδοκυτταρική συγκέντρωση, η οποία οφείλεται πιθανόν σε μειωμένη διείσδυση από την κυτταρική μεμβράνη.
- Αδρανοποίηση του λευκόχρυσου έπειτα από σύνδεση του με μόρια που περιέχουν θείο όπως η γλουταθειόνη.
- Αυξημένη ανθεκτικότητα του κυττάρου σε ενώσεις προσθήκης Pt-DNA, λόγω μειωμένης ποσότητας πρωτεϊνών που οδηγούν το κύτταρο σε απόπτωση.
- Αυξημένη λειτουργία του μηχανισμού επιδιόρθωσης των νουκλεοτιδίων (NER).

### 1.2.2. Ενώσεις ανάλογες του cisplatin.

Δεδομένου ότι η θεραπευτική αποτελεσματικότητα του cisplatin είναι περιορισμένη λόγω των σοβαρών παρενεργειών και της εμφάνισης ανθεκτικότητας από ορισμένα καρκινικά κύτταρα, δημιουργήθηκε η ανάγκη για την σύνθεση νέων συμπλόκων Pt(II) με στόχο να βελτιωθούν οι κλινικοί περιορισμοί και να ξεπεραστεί η αντίσταση των καρκινικών κυττάρων και η τοξικότητα του cisplatin [28, 29]. Παρόλο που συντέθηκαν και ελέγχθηκαν για αντικαρκινική δράση μεγάλη ποικιλία και μεγάλος αριθμός συμπλόκων λευκόχρυσου, μόνο λίγα από αυτά εγκρίθηκαν για χρήση ως φάρμακα. Αυτά είναι, το carboplatin (καρβοπλατίνη) (2), το oxaplatin (οξαλιπλατίνη) (3) το nedaplatin (4) και το lobarlatin (5), εκ των οποίων τα δύο τελευταία έχουν έγκριση μόνο για την Ασία [16, 26, 29].





**Εικόνα 1.3.** Απεικόνιση συμπλόκων του λευκόχρυσου σε όλο τον κόσμο, τα οποία βρίσκονται σε κλινική χρήση καθώς και εκείνων με περιορισμένη έγκριση: *nedaplatin*, *lobaplatin*.

Από τα πέντε παραπάνω σύμπλοκα (Εικόνα 1.3.) το carboplatin βρέθηκε να είναι το λιγότερο τοξικό, [16,30] και ως εκ τούτου, το φάρμακο χορηγείται σε υψηλότερες δόσεις (2000 mg / δόση) από εκείνες του cisplatin (900 mg / m<sup>2</sup>), λόγω της βραδύτερης υδρόλυσης του, εξαιτίας του λιγότερου ευκίνητου υποκαταστάτη κυκλοβουτανοδικαρβοξυλάτο, σε σύγκριση με τους χλωρο υποκαταστάτες του cisplatin. [16, 31, 32]. Το carboplatin χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών και είναι εξαιρετικά λιγότερο τοξικό προς τα νεφρά και το νευρικό σύστημα [33]. Η εξέλιξη αυτή οδήγησε στην σύνθεση του oxaliplatin, το οποίο φέρει μια διδοντική αποχωρούσα ομάδα οξαλικού διανιόντος και παρουσιάζει αυξημένη διαλυτότητα στο νερό καθώς και πιο αργή υδρόλυση με αποτέλεσμα να εμφανίζει υψηλή κυτταρική δραστηριότητα [12, 34]. Το oxaliplatin είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου, ένας τύπος καρκίνου που είναι ανθεκτικός στο cisplatin και το carboplatin. Το oxaliplatin έχει εγκριθεί για κλινική χρήση σε Ευρώπη, Κίνα και Ηνωμένες Πολιτείες [16, 35]. Το nedaplatin, σύμπλοκο ανάλογο με το carboplatin, έχει εγκριθεί στην Ιαπωνία για τη θεραπεία καρκίνων του εγκεφάλου, του πνεύμονα και του οισοφάγου, ενώ η χρήση του lobaplatin έχει εγκριθεί μόνο στην Κίνα [36]. Ωστόσο και αυτά τα σύμπλοκα, που είναι δομικά ανάλογα του cisplatin, εμφανίζουν σχετικά υψηλή τοξικότητα και σχετικά μικρή δραστηριότητα και ως εκ τούτου η αναζήτηση αποτελεσματικότερων αντικαρκινικών ενώσεων βρίσκεται σε εξέλιξη [37].

### 1.2.3. Πολυπυρηνικά σύμπλοκα του λευκόχρυσου.

Σήμερα η έρευνα για σύμπλοκα με βάση τον λευκόχρυσο, επικεντρώνεται σε ενώσεις μη ανάλογες του cisplatin, οι οποίες πρέπει να εμφανίζουν αποτελεσματικότερη δραστηριότητα, λιγότερες παρενέργειες και να ξεπερνούν την αντίσταση ορισμένων τύπων καρκίνων. Παράλληλα έχει συντεθεί και μελετηθεί ένας μεγάλος αριθμός ενώσεων, κυρίως του ρουθηνίου(II), αλλά και άλλων μετάλλων. Ακόμη, εκτός από απλά μονοπυρηνικά σύμπλοκα μελετώνται και πολυπυρηνικές ενώσεις, είτε ομοπυρηνικές είτε ετεροπυρηνικές [13].

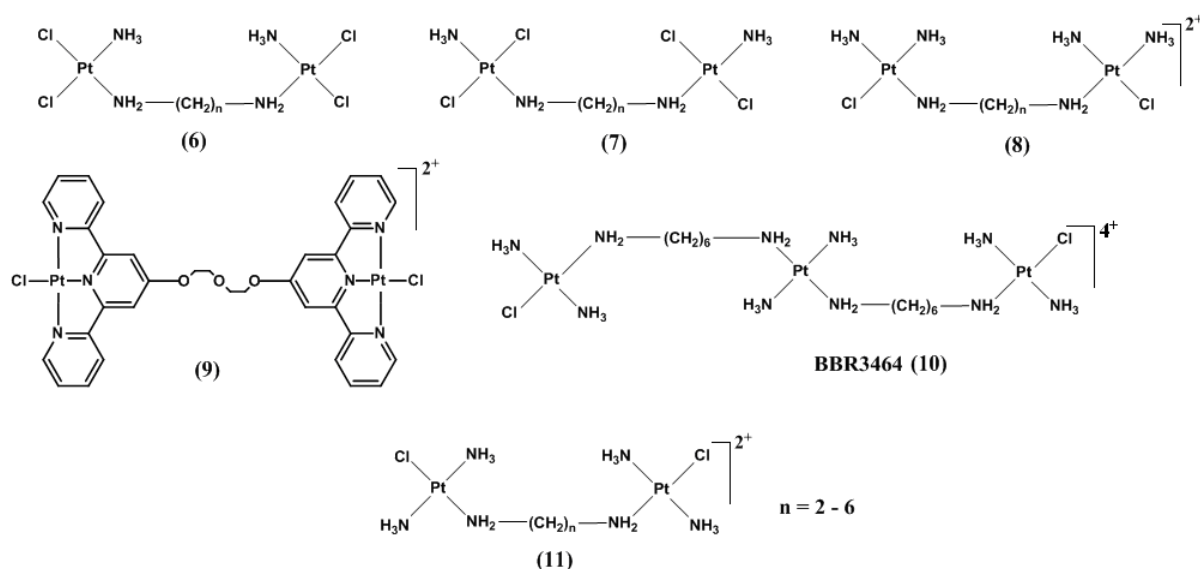
Τα πολυπυρηνικά σύμπλοκα του λευκόχρυσου περιέχουν δύο ή περισσότερα άτομα λευκόχρυσου, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με ένα γεφυρωτικό υποκαταστάτη. Η νέα προσέγγιση σχεδιασμού αντικαρκινικών συμπλοκών του λευκόχρυσου(II) επέτρεψε τη σύνθεση διαφόρων πολυπυρηνικών ενώσεων, που παρουσιάζουν διαφορετικούς τρόπους πρόσδεσης στο DNA. Οι σημαντικότεροι παράγοντες για το σχεδιασμό των πολυπυρηνικών συμπλοκών του λευκόχρυσου ως δυνητικά αντικαρκινικά φάρμακα είναι για τον μεν γεφυρωτικό υποκαταστάτη, το μήκος της αλυσίδας, η ευκαμψία της, οι δεσμοί υδρογόνου που μπορεί να δημιουργήσει και το φορτίο του, για δε τα κέντρα του λευκόχρυσου, η γεωμετρία τους [38]. Τα σύμπλοκα αυτά ποικίλλουν ως προς την γεωμετρία τους (cis ή trans) και κατατάσσονται σε διλειτουργικά ή πολυλειτουργικά, σε σύμπλοκα που φέρουν εύκαμπτους ή μη, γεφυρωτικούς υποκαταστάτες [39]. Αυτές οι ενώσεις αντιπροσωπεύουν μια νέα κατηγορία αντικαρκινικών ενώσεων του λευκόχρυσου, που μπορούν να ξεπεράσουν την αντίσταση των καρκινικών κυττάρων που συναντάται στο cisplatin [38, 40]. Αυτό συμβαίνει επειδή μπορούν να σχηματίζουν ένα ευρύ φάσμα δεσμών με το DNA σε σύγκριση με το cisplatin και τα ανάλογα του. Για παράδειγμα το cisplatin σχηματίζει κυρίως 1,2-ενδοκλωνικά προϊόντα προσθήκης [41]. Αντίθετα τα πολυπυρηνικά σύμπλοκα του λευκόχρυσου, που φέρουν ως γεφυρωτικό υποκατάστατη κάποια αλειφατική διαμίνη, εμφανίζουν υψηλή κυτταροτοξικότητα, που οφείλεται στην δυνατότητα τους να σχηματίζουν μεγαλύτερου εύρους προϊόντων προσθήκης με το DNA [42]. Γενικά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι κάποια από αυτά εμφανίζουν σημαντική δραστηριότητα κατά ορισμένων καρκινικών κυτταρικών σειρών ενώ σε άλλες περιπτώσεις υπερνικάται και η αντίσταση που παρουσιάζουν ορισμένοι τύποι καρκίνου έναντι του cisplatin.

Η σύνθεση των πρώτων πολυπυρηνικών συμπλοκών του λευκόχρυσου βασίστηκε στη δομή του cisplatin όπως το (2,2- cis, cis) και του transplatin όπως (2,2-trans, trans). Σε αυτά τα σύμπλοκα οι τερματικές ομάδες συνδέονται με ευέλικτους αλκυλοδιάμινο- γεφυρωτικούς υποκαταστάτες με διάφορα μήκη (Εικόνα 1.4. σύμπλοκα (6), (7), (8) και (11)) [43]. Τα σύμπλοκα είναι διλειτουργικά σε κάθε μεταλλικό κέντρο και έδειξαν ότι σχηματίζουν διασταυρούμενους δεσμούς με το DNA. Όταν δοκιμάστηκαν *in vitro* για αντικαρκινική δράση, μόνο το 2,2- cis, cis σύμπλοκο βρέθηκε να είναι ενεργό σε κύτταρα ανθεκτικά στο cisplatin. Επιπλέον, τα σύμπλοκα

που φέρουν ως γεφυρωτικό υποκαταστάτη την 1,6-εξανδιαμίνη παρουσίασαν βέλτιστη δραστηριότητα σε σχέση με εκείνα με τις μεγαλύτερες διαμίνες αλλά και με τις μικρότερες [43, 44].

Ωστόσο, το πιο πολλά υποσχόμενο αυτής της νέας κατηγορίας αντικαρκινικών ενώσεων είναι το τριπυρηνικό σύμπλοκο, *trans*-[Pt<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>(μ-H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>4+</sup> (BBR3464) (10). Το σύμπλοκο αυτό εμφανίζει κυτταροτοξικότητα με τιμή IC<sub>50</sub> δέκα έως χίλιες φορές μικρότερη από εκείνη του *cisplatin*, ενώ έχει περάσει με επιτυχία στη δεύτερη φάση των κλινικών δοκιμών [45]. Ακόμη, πολλά υποσχόμενα είναι η ισχυρή δράση του και η αποτελεσματικότητα του στο κακοήθες μελάνωμα, στο καρκίνο του παγκρέατος, του πνεύμονα κλπ, ενώ έχει λιγότερη νευροτοξικότητα και σημαντικά λιγότερες παρενέργειες [36, 46]. Το BBR3464 συνδέεται με το DNA και σχηματίζει μακράς εμβέλειας διακλωνικούς και ενδοκλωνικούς διασταυρούμενους δεσμούς [47]. Έχει μεγαλύτερη πρόσληψη από το κύτταρο λόγω του υψηλού θετικού φορτίου του, ενώ τα καρκινικά κύτταρα φαίνεται πως δεν παρουσιάζουν κάποια αντίσταση όμοια με αυτή στο *cisplatin* [36].

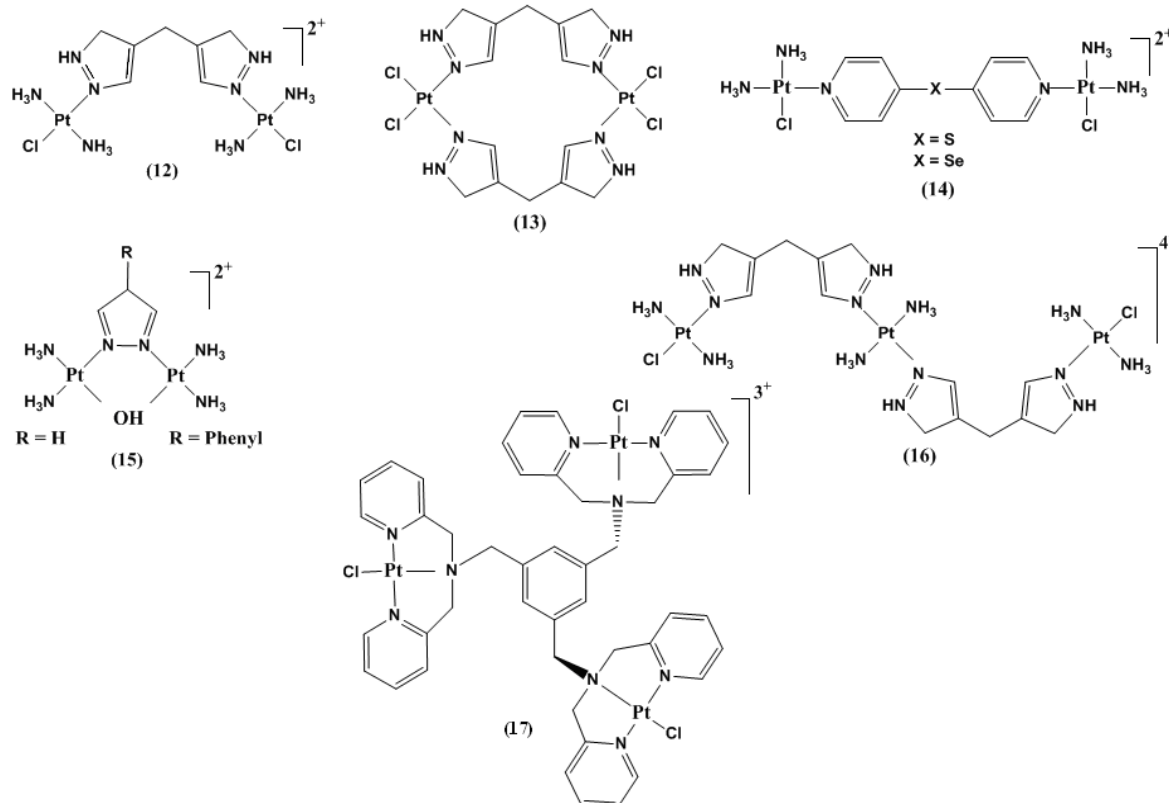
Εκτός από αλειφατικές αμίνες έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετοί ακόμη γεφυρωτικοί υποκαταστάτες στην σύνθεση διπυρηνικών συμπλόκων του λευκόχρυσου(II), όπως ολιγοπυριδίνες. Έτσι το διπυρηνικό σύμπλοκο, ([ClPt(μ-dtdeg)PtCl] (9) (όπου dtdeg = δις[4'-(2,2':6,2''-τερπυριδυλο)]-δισαιθυλενογλυκολαιθέρας έδειξε πολύ υψηλή δραστηριότητα έναντι όλων των καρκινικών κυτταρικών σειρών στις οποίες δοκιμάστηκε και σε ορισμένες περιπτώσεις η δράση του ήταν καλύτερη από εκείνη του *cisplatin* [48].



**Εικόνα 1.4.** Μερικά πολυπυρηνικά σύμπλοκα του Pt(II), τα οποία έχουν δείξει αντικαρκινική δραστηριότητα.

Ένας σημαντικός αριθμός ολιγοπυρηνικών συμπλοκών λευκόχρυσου, όπου τα κέντρα του Pt με άκαμπτους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες όπως, 4-(4'-διπυριδυλο)σουλφίδιο (ή σεληνίδιο) [49], 4-(4'-διπυραζολο)μεθάνιο (dprzm) [50], 1,3,5 τριμεθυλοβενζόλιο [51], φαινυλοδιαμίνη, αζίνες, αζόλες και υποκατεστημένες υδραζίνες έχει συντεθεί και δοκιμασθεί για την κυτταροτοξική τους δράση έναντι διάφορων καρκινικών κυτταρικών σειρών [52, 53].

Το διπυρηνικό και σχετικά επίπεδο σύμπλοκο του λευκόχρυσου *trans*-{[Pt<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]Cl<sub>2</sub>(μ-dprzm)}Cl<sub>2</sub> (12), που φέρει ως γεφυρωτικό υποκαταστάτη το άκαμπτο υποκαταστάτη dprzm (Εικόνα 1.5.) μαζί με το διπυρηνικό σύμπλοκο [PtCl<sub>2</sub>(μ-dprzm)]<sub>2</sub> (13) συνδέονται με το DNA και σχηματίζουν μεγάλου εύρους ενδοκλωνικούς διασταυρούμενους δεσμούς, το οποίο πιθανόν οφείλεται στην ακαμψία του γεφυρωτικού υποκατάσταση [50]. Ειδικά το διλειτουργικό σύμπλοκο (13), βρέθηκε να συνδέεται επιλεκτικά με την αδενίνη [54]. Επιπλέον τα διπυρηνικά σύμπλοκα, που φέρουν ως γεφυρωτικούς υποκαταστάτες το σεληνο-4,4'-διπυριδύλιο ή το θειο-4,4'-διπυριδύλιο (14) βρέθηκαν να μειώνουν τις γνωστές τοξικές παρενέργειες των αντικαρκινικών φαρμάκων [55].

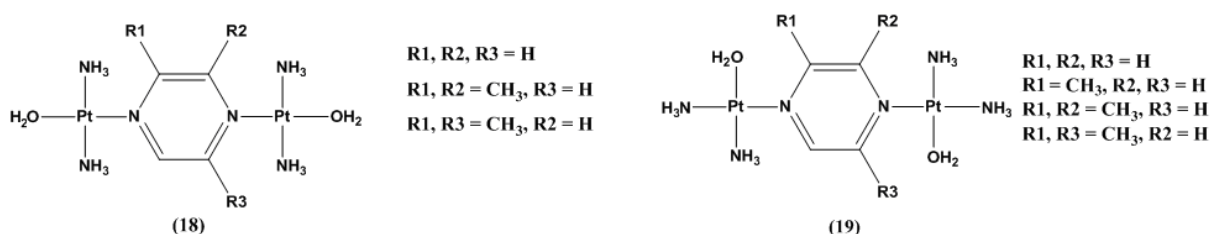


**Εικόνα 1.5.** Πολυπυρηνικά σύμπλοκα του Pt(II) με άκαμπτους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες, τα οποία έχουν δείξει αντικαρκινική δραστηριότητα.

Επίσης έχει συντεθεί μια σειρά διπυρηνικών συμπλόκων με γεφυρωτικούς υποκαταστάτες πυραζόλια και ύδροξο- γέφυρες (15), που μπορούν να σχηματίσουν 1,2- ενδοκλωνικά προϊόντα με το DNA. Σε αυτά τα σύμπλοκα η ύδροξο- ομάδα χρησιμοποιήθηκε τόσο ως γεφυρωτική όσο και ως αποχωρούσα ομάδα. Από την κρυσταλλική δομή του συμπλόκου *cis*-[Pt(9-EtG)<sub>2</sub>(μ-OH)(μ-pyrazolate)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (όπου EtG = 9-αίθυλγουανίνη) βρέθηκε ότι η μέση απόσταση μεταξύ των ατόμων του λευκόχρυσου είναι παρόμοια με την απόσταση που χωρίζει δύο διαδοχικές νουκλεϊνικές βάσεις με αποτέλεσμα να μπορεί να σχηματίσει σταθερά προϊόντα προσθήκης με το DNA [52]. Η ταχύτητα αντίδρασης αυτών των συμπλοκών με το DNA βρέθηκε να είναι σχετικά αργή στο πρώτο στάδιο της υδρόλυσης και γρήγορη στο δεύτερο στάδιο λόγω ανοίγματος το πενταμελούς δακτυλίου [56].

Το τριπυρηνικό σύμπλοκο *trans*-[Pt<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>(μ-dprzm)<sub>2</sub>]<sup>4+</sup> (16) έδειξε να έχει αξιοσημείωτη αντικαρκινική δράση στην σειρά L1210, ενώ αποτελεί δομικά ανάλογο του γνωστού αντικαρκινικού τριπυρηνικού συμπλόκου, BBR3464 [50]. Ανάλογο ενδιαφέρον προκαλεί και η σύνθεση ενός άλλου τριπυρηνικού συμπλόκου του Pt(II) (17), που φέρει έναν μέτριας ακαμψίας γεφυρωτικό υποκαταστάτη το 1,3,5 τριμεθυλοβενζόλιο, με κάθε άκρο του να συμπεριλαμβάνει μία N,N'-δισ(2-πυριδυλομεθυλ)αμίνη συνδεδεμένη με ένα τερματικό άτομο Pt(II). Το σύμπλοκο αυτό παρουσιάζει αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα σε καρκινικά κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι ανθεκτικά στο *cisplatin* [51, 57]. Μοριακές φαρμακολογικές μελέτες για την εύρεση των μηχανισμών της αντικαρκινικής δράση του έδειξαν ότι το σύμπλοκο παρουσιάζει ένα μοναδικό τρόπο δέσμωσης με το DNA σχηματίζοντας έτσι ενδοκλωνικά τριλειτουργικά προϊόντα προσθήκης [58]. Τα τρία μεταλλικά κέντρα του συμπλόκου βρέθηκαν να εντάσσονται με ζεύγη βάσεων του DNA με αποτέλεσμα την τροποποίηση της διαμόρφωσης του [57].

Τέλος τα διπυρηνικά σύμπλοκα με υποκατεστημένους και μη υποκατεστημένους πυραζινοικούς γεφυρωτικούς υποκαταστάτες *trans*-[Pt<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(μ-Rpz)]<sup>2+</sup> (18) *cis*-[Pt<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(μ-Rpz)]<sup>2+</sup> (19) (Εικόνα 1.6.), βρέθηκαν να παρουσιάζουν χαμηλότερη κυτταροτοξικότητα σε διάφορες καρκινικές σειρές ανθρώπινης προέλευσης, σε σύγκριση με το *cisplatin*. Ωστόσο, η δραστηρότητα τους έναντι καρκινικών κυτταρικών σειρών ποντικού οι οποίες ήταν ανθεκτικές στο *cisplatin*, βρέθηκε να είναι συγκριτικά υψηλότερη [52].



**Εικόνα 1.6.** Πολυπυρηνικά σύμπλοκα του Pt (II) με άκαμπτους αζίνο γεφυρωτικούς υποκαταστάτες.

### 1.3. Αντικαρκινικά σύμπλοκα του ρουθηνίου. Πιθανή εναλλακτική έναντι των συμπλόκων του λευκόχρυσου.

Η έρευνα για νέα αντικαρκινικά φάρμακα με ευρύτερο φάσμα δράσης έχει επεκταθεί στη μελέτη συμπλοκών ενώσεων και με άλλα μέταλλα εκτός από το λευκόχρυσο, όπως για παράδειγμα το ρουθίνιο [59]. Τα σύμπλοκα του ρουθηνίου έχουν διαφορετική γεωμετρία από εκείνη του λευκόχρυσου και ακόμη διαφέρουν ως προς την ικανότητα τους να σχηματίζουν δεσμούς με διάφορα βιολογικά μόρια. Εμφανίζουν αξιοπρόσεκτη κυτταροτοξικότητα ενώ το ρουθίνιο είναι λιγότερο τοξικό από τον λευκόχρυσο. Θα μπορούσε, λοιπόν τα σύμπλοκα του Ru(II) να αποτελούν μια εναλλακτική λύση για τα καρκινικά κύτταρα που είναι ανθεκτικά στις ενώσεις του λευκόχρυσου [7] [60].

Υπάρχουν τρεις κύριες ιδιότητες των συμπλόκων του ρουθηνίου που τα καθιστούν κατάλληλα για αντικαρκινικές ενώσεις:

*(I) Η κινητική της ανταλλαγής των υποκαταστατών.*

Πολλά σύμπλοκα του Ru(II) και του Ru(III) έχουν δοκιμαστεί κλινικά όσο αναφορά τη θεραπεία του καρκίνου, επειδή παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά αντικατάστασης των υποκαταστατών με τα σύμπλοκα του Pt(II). Οι αντιδράσεις ανταλλαγής των υποκαταστατών είναι σχετικά αργές, γεγονός που αποτρέπει ταχείες ισορροπίες. Το χρονικό διάστημα, στο οποίο λαμβάνουν χώρα οι αντιδράσεις υποκατάστασης στα σύμπλοκα Pt(II), του Ru(II) και του Ru(III), είναι μικρότερο από εκείνο που χρειάζεται για να γίνουν πολλές διεργασίες κατά την κυτταρική διαίρεση [61].

*(II) Ποικίλες οξειδωτικές καταστάσεις.*

Η ύπαρξη του ρουθηνίου στις οξειδωτικές βαθμίδες +2 και +3 κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, αποτελεί πλεονέκτημα έναντι του λευκόχρυσου. Τα σύμπλοκα του Ru(II) είναι βιολογικά περισσότερο ενεργά από εκείνα του Ru(III). Στα βιολογικά συστήματα, η μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από μια πρωτεΐνη έχει σαν αποτέλεσμα την αναγωγή του Ru(III) σε Ru(II), ενώ το μοριακό οξυγόνο και η οξειδάση του κυτοχρώματος C, το οξειδώνει ξανά σε Ru(III). Αυτή η ιδιότητα του ρουθηνίου με τα μικρά δυναμικά οξείδωσης και αναγωγής αυξάνει την δραστηριότητα των ενώσεών του σε βιολογικά συστήματα [8]. Για παράδειγμα, καθώς οι ενώσεις του Ru(III) είναι σχετικά μη-δραστικές, η ένωση μπορεί να χορηγηθεί αρχικά και να παραμείνει αδρανής, ενώ στη συνέχεια να ενεργοποιηθεί στο περιβάλλον των καρκινικών κυττάρων. Σε σύγκριση με τα κύτταρα των υγιών ιστών, στα περισσότερα καρκινικά κύτταρα υπάρχει υψηλή συγκέντρωση γλουταθειόνης και καθώς υπερεκφράζονται όλα τα συστατικά του, υπάρχει προφανής έλλειψη οξυγόνου. Αυτό σε συνδυασμό με το χαμηλό pH που επικρατεί δημιουργεί ένα αναγωγικό περιβάλλον. Σε αυτό το περιβάλλον, τα σύμπλοκα του Ru(III) μπορούν να ανάγονται σε δραστικά σύμπλοκα του Ru(II) [62].

(III) Η ικανότητα του ρουθηνίου να “μιμείται” τον σίδηρο όταν συνδέεται με ορισμένα βιολογικά μόρια.

Η χαμηλή τοξικότητα των ενώσεων του ρουθηνίου οφείλεται στην ικανότητα του να δρα παρόμοια με το σίδηρο σε πολλά βιολογικά μόρια, συμπεριλαμβανομένων της τρανσφερίνης και της αλβουμίνης που βρίσκονται στο πλάσμα του αίματος [63]. Δεδομένου ότι τα ταχέως διαιρούμενα καρκινικά κύτταρα έχουν μεγαλύτερη ανάγκη για σίδηρο, αυξάνουν τον αριθμό των υποδοχέων τρανσφερίνης στην επιφάνεια του κυττάρου, με συνέπεια να προσλαμβάνονται σημαντικές ποσότητες από ενώσεις του ρουθηνίου στα καρκινικά κύτταρα. Μάλιστα αυτό μπορεί να φτάσει από 2 έως 12 φορές περισσότερο, σε σύγκριση με τα υγιή κύτταρα [64].

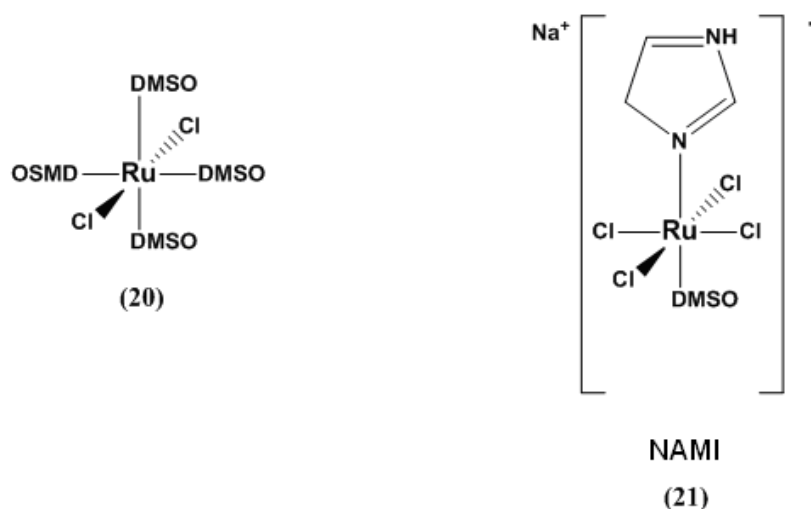
Ο φαρμακολογικός στόχος και ο βασικός μοριακός μηχανισμός της αντικαρκινικής δράσης των συμπλόκων του ρουθηνίου δεν έχει γίνει ακόμα πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι η κυτταροτοξικότητα των συμπλόκων του, οφείλεται στην ικανότητα τους να δεσμεύονται στο DNA [5].

Εκτός της κυτταροτοξικότητας τους οι ενώσεις του ρουθηνίου εμφανίζουν και ένα σχετικά ευρύ πεδίο βιολογικής δράσης. Για παράδειγμα, η ένωση  $[RuCl_2(CQ)_2]$  (όπου CQ = χλωροκίνη), είναι δραστική έναντι του πλασμοδίου της ελονοσίας [65], ενώ παράγωγα του Ru(III) με θειοημικαρβαζόνη μελετούνται ως αντιβιοτικά και εμφανίζουν δραστηριότητα έναντι της σαλμονέλας [66].

### 1.3.1. Κυτταροτοξικά σύμπλοκα του ρουθηνίου(II).

Η διερεύνηση των ιδιοτήτων των συμπλοκών ρουθηνίου ως πιθανοί αντικαρκινικοί παράγοντες ξεκινούν από το 1970, όπου οι Kelman και Clarke αναφέρουν ότι το σύμπλοκο του Ru(III) με πέντε αμμωνίες και μια πουρίνη παρουσιάζει αντικαρκινική δράση και είναι ικανό να αναστείλει τόσο την αντιγραφή του DNA όσο και τη μετάφραση [67]. Επίσης τα σύμπλοκα *cis*- $[Ru(NH_3)_4Cl_2]^+$  και *fac*- $[Ru(NH_3)_3Cl_3]$  παρουσίασαν αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα. Ωστόσο, πολλά σύμπλοκα του ρουθηνίου, λόγω της χαμηλής διαλυτότητας τους στο νερό, δεν μελετήθηκαν περαιτέρω. Σημαντική είναι η συνεισφορά της ομάδας της Τεργέστης όπου ο S. Mestroni και οι συνεργάστες του δημοσιεύουν πως τα σύμπλοκα *cis* και *trans* του  $[RuCl_2(DMSO)_4]$  (20) (Εικόνα 1.7), συνδέονται με το DNA και εμφανίζουν αξιοπρόσεκτη αντικαρκινική δράση. Τα σύμπλοκα αυτά είχαν που καλύτερη διαλυτότητα στο νερό, βρέθηκαν να προσδένονται με το N7 της γουανίνης και να εμφανίζουν λιγότερες παρενέργειες *in vivo* [67]. Επίσης ενδιαφέρον προκαλεί ότι το *trans* σύμπλοκο βρέθηκε να έχει καλύτερη αντιμεταστατική δραστηριότητα. Η ένωση φαίνεται να παρουσιάζει διαφορετικό μηχανισμό δράσης από εκείνον του cisplatin [68].





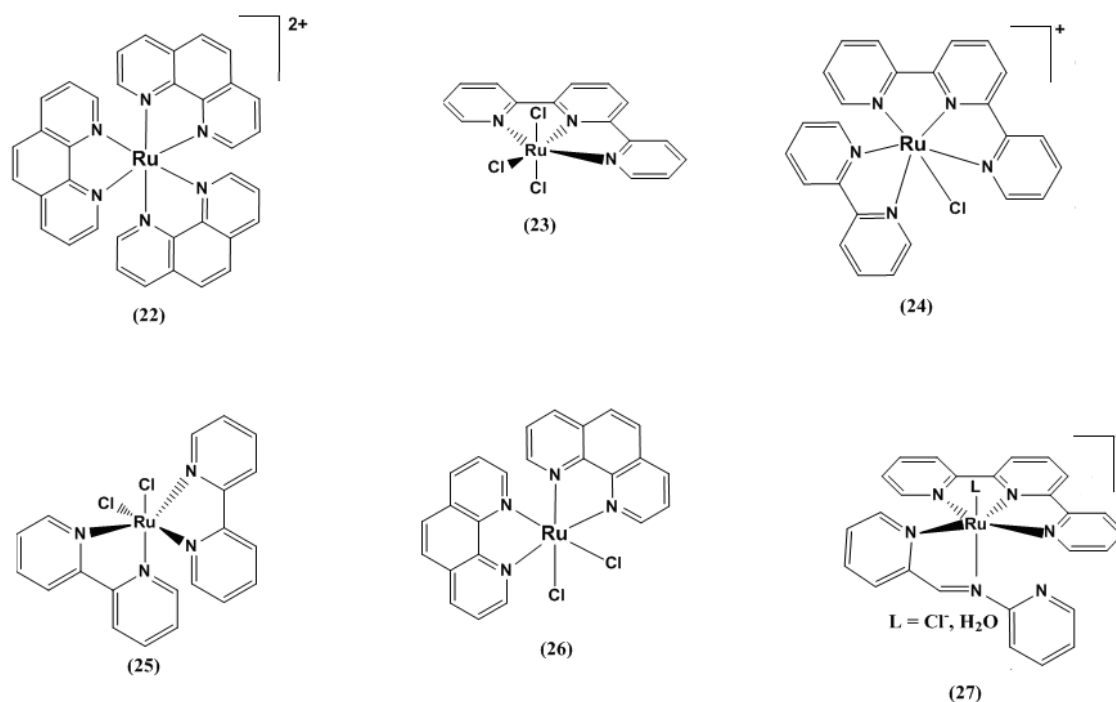
**Εικόνα 1.7.** Σύμπλοκα του Ru με αντικαρκινική δραστηριότητα.

Λίγο αργότερα η ερευνητική ομάδα του B. Kerpler συνέθεσε σύμπλοκα του ρουθηνίου με ετεροκυκλικούς υποκαταστάτες, με γενικό τύπο:  $trans-[RuCl_4(L)_2]^-$  {όπου L = ιμιδαζόλιο ή ινδαζόλιο με κωδικές ονομασίες (KP418) και (KP1019) αντίστοιχα}, τα οποία έδειξαν αντικαρκινική δράση [68]. Παράλληλα δύο σύμπλοκα του Ru(III) με DMSO, το  $Na\{trans-[RuCl_4(dmsO)(Him)]\}$  (21) (όπου Him = ιμιδαζόλιο και με κωδικό όνομα NAMI) και το σύμπλοκο  $[H_2Im][trans-RuCl_4(dmsO)(Him)]$ , γνωστό και ως NAMI-A, έδειξαν σημαντική αντιμεταστατική δραστηριότητα [7]. Το NAMI-A και το KP1019 είναι τα πιο ελπιδοφόρα σύμπλοκα του ρουθηνίου από τα προαναφερθέντα, καθώς είναι λιγότερο τοξικά και να έχουν ήπιες παρενέργειες [69].

Μία άλλη ομάδα ενώσεων, η οποία εμφανίζει αντικαρκινική δραστηριότητα, είναι τα σύμπλοκα του ρουθηνίου με πολυπυριδινικούς υποκαταστάτες. Τα σύμπλοκα αυτά προκαλούν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της σημαντικής βιολογικής δραστηριότητάς τους. Τα τρις-χηλικά σύμπλοκα με πολυπυριδινικούς διδοντικούς υποκαταστάτες, όπως είναι η 1,10 φαινανθρολίνη (phen) (22), το 2,2' διπυριδύλιο (bpy), κ.α., είναι χειρόμορφα μόρια (Λ- ή Δ-), ικανά να δεσμεύονται εναντιοεκλεκτικά στο μόριο του DNA. Τόσο η δέσμευση όσο και η φωτοπροκαλούμενη οξειδωτική διάσπαση των φωσφοροδιεστερικών δεσμών της πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας του DNA από τα παραπάνω σύμπλοκα έχουν μελετηθεί διεξοδικά από διάφορες επιστημονικές ομάδες [70]. Η αντικαρκινική δραστηριότητα των τρις-χηλικών συμπλόκων του Ru(II) που περιέχουν πολυπυριδινικούς διδοντικούς υποκαταστάτες έχει ήδη αναφερθεί από τον Dwyer και τους συνεργάτες τους από το 1965, οι οποίοι μπορούν να θεωρηθούν ως οι πρωτοπόροι στην αντικαρκινική φαρμακολογία του ρουθηνίου [71]. Σύντομα όμως, βρέθηκε ότι τα σύμπλοκα αυτά ήταν αδρανή σε πιο επιθετικά καρκινικά



κύτταρα [72]. Η δραστηριότητα τους μπορεί να εξηγηθεί με την παραμόρφωση που προκαλούν στην διπλή έλικα του DNA, λόγω της δέσμευσης τους. Ο τρόπος δέσμευσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το συνολικό φορτίο του συμπλόκου, το σχήμα και την διαμόρφωση των υποκαταστατών. Παρόλα αυτά πολλές φασματοσκοπικές μελέτες που αφορούν στη δέσμευσή τους στο DNA, έδειξαν ότι η εκλεκτικότητά τους είναι πολύ μεγαλύτερη για τα διφαινύλιο παράγωγα τους απ' ό,τι για τα αντίστοιχα διπυριδινικά [73]. Άλλα σύμπλοκα του ρουθηνίου που περιέχουν εκτός από πολυπυριδινικούς υποκαταστάτες και ύδατο ή χλωρο ομάδες έχουν επίσης μελετηθεί και αποδείχθηκε ότι δεσμεύονται στο DNA με απευθείας δεσμό. Τα σύμπλοκα αυτά όπως το  $[\text{Ru}(\text{trpy})\text{Cl}_3]$  (23) (Εικόνα 1.8.) βρέθηκε να έχει ισχυρή κυτταροτοξικότητα, η οποία πιθανόν να οφείλεται στη σύνδεση του ρουθηνίου με δύο γουανίνες του DNA [74].



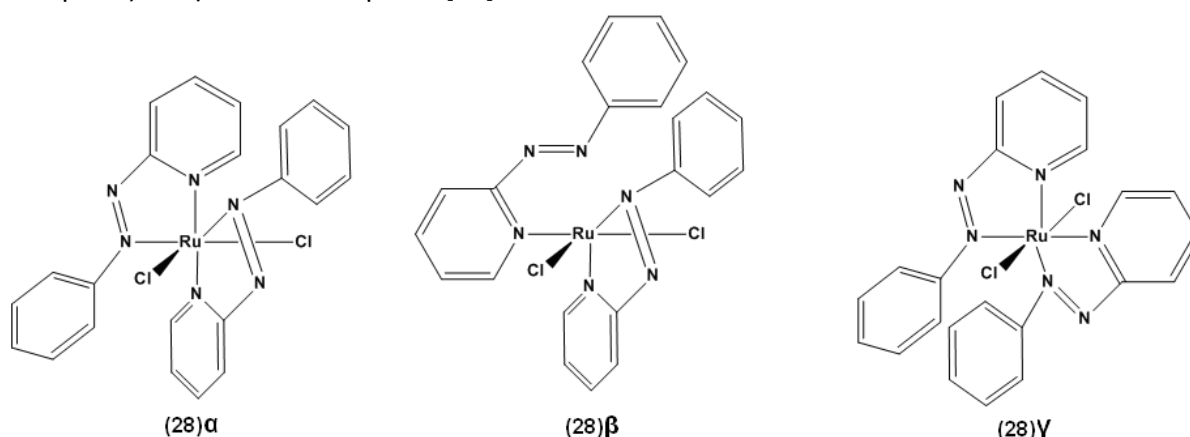
**Εικόνα 1.8.** Σύμπλοκα του Ru με πολυπυριδινικούς υποκαταστάτες, τα οποία έχουν μελετηθεί ως προς την κυτταροτοξικότητά τους.

Επίσης το σύμπλοκο (23) μαζί με τα χλωροπολυπυριδινικά συμπλόκα  $[\text{Ru}(\text{terpy})(\text{bpy})\text{Cl}]\text{Cl}$  (24) και  $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2]$  (25) μελετήθηκαν, ως προς την κυτταροτοξικότητά τους, σε διάφορες καρκινικές κυτταρικές σειρές. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το σύμπλοκο (23) παρουσιάζει μια υψηλότερη κυτταροτοξικότητα σε σύγκριση με τα άλλα σύμπλοκα. Σε μη κυτταρικό περιβάλλον

βρέθηκε ότι τα χλωροπολυπυριδινικά αυτά σύμπλοκα του ρουθηνίου αντιδρούν με το DNA παρουσιάζοντας προτίμηση στο N7 της γουανίνης [75].

Ωστόσο, οι αλληλεπιδράσεις των πολυπυριδινικών συμπλόκων ρουθηνίου με το DNA, που περιέχουν ευκίνητους υποκαταστάτες (όπως π.χ. χλωροανιόντα), απέκτησαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον όταν οι Barton και Lolis ανέφεραν ότι το Λ- εναντιομερές του *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(phen)<sub>2</sub>] (26) δεσμεύεται στο DNA Β-τύπου εναντιοεκλεκτικά [76]. Το σύμπλοκο [Ru(ary)(try)L](ClO<sub>4</sub>) (27), όπου (ary = 2,2'-αζοδιπυριδίνη και L = Cl<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O), σε *in vitro* μελέτες παρουσίασε δραστικότητα έναντι ορισμένων καρκινικών κυτταρικών σειρών [77].

Ένα άλλο σύμπλοκο του Ru(II), το *cis*-[Ru(azpy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (28), όπου (azpy = 2-φαινυλαζοπυριδίνη), εμφάνισε υψηλή κυτταροτοξικότητα έναντι ορισμένων ταχέως αναπτυσσόμενων καρκινικών κυττάρων (Εικόνα 1.9.) [78]. Η δραστικότητα αυτής της ένωσης θεωρήθηκε ότι οφείλεται στην ευκαμψία του υποκατάσταση azpy, η οποία ενισχύει την αντικατάσταση των χλωρίων, επιτρέποντάς έτσι το σύμπλοκο να συνδεθεί με τις βάσεις του DNA [68]. Επίσης το σύμπλοκο *α*-[Ru(azpy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] βρέθηκε να έχει ακόμη υψηλότερη κυτταροτοξικότητα από το cisplatin [78].



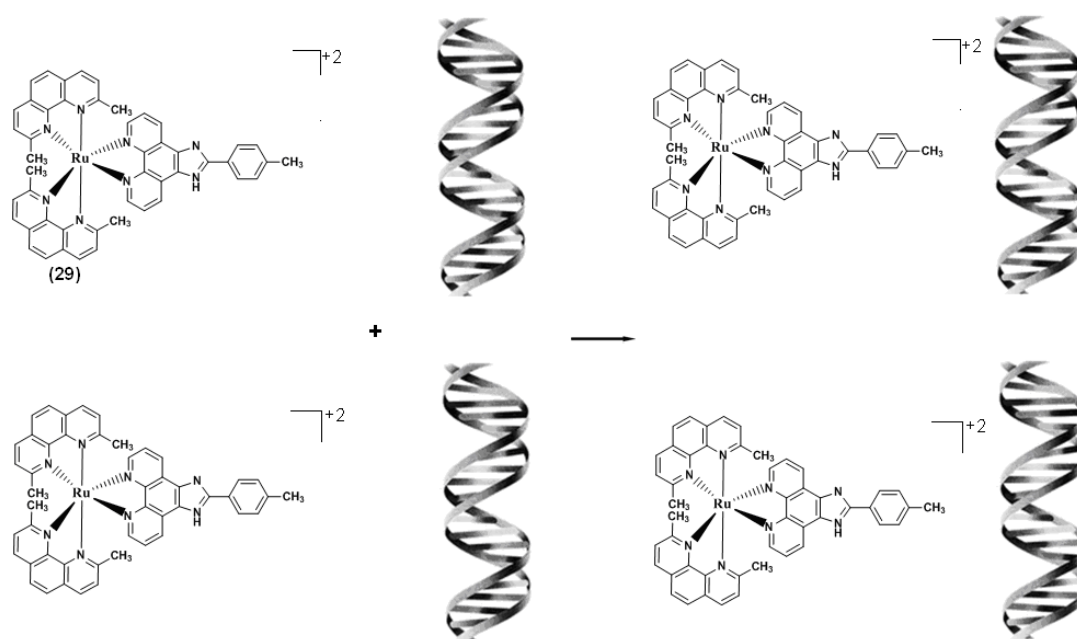
**Εικόνα 1.9.** Σχηματική απεικόνιση των α, β και γ ισομερών του συμπλόκου [Ru(azpy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].

Το σύμπλοκο [Ru(dmp)<sub>2</sub>PMIP]<sup>2+</sup>, όπου dmp = 2,9-διμεθυλ-1,10-φαινανθρολίνη, PMIP = 2-(4-μεθυλοφαινυλ)ιμιδαζόλιο[4,5-f]1,10-φαινανθρολίνη (29) (Εικόνα 1.10.), εμφάνισε αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα, έπειτα από επωασή του στην κυτταρική καρκινική σειρά A549., η οποία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την συγκέντρωση του [79].

Περαιτέρω μελέτες έδειξαν πως τα σύμπλοκα αυτά παρεμβάλλονται ισχυρά ανάμεσα στις βάσεις του CT-DNA, έχοντας σταθερά σύνδεσης  $K_b = 10^6 M^{-1}$  και πιθανόν η αντικαρκινική τους δράση οφείλεται σε αυτή την ικανότητά τους [79]. Ακόμη, τα σύμπλοκα του Ru(II) με

μικρούς επίπεδους αρωματικούς υποκαταστάτες, όπως εκείνα με τερπυριδίνη και φαινανθρολίνη, φαίνεται πλεονεκτούν έναντι των συμπλοκών του ρουθηνίου με ογκωδέστερους αρωματικούς υποκαταστάτες ως προς την καλύτερη διαλυτότητά τους [79].

Πολλά σύμπλοκα του Ru(II) με πολυπυριδίνο παράγωγα μπορούν να αλληλεπιδρούν με το DNA μέσω δεσμων παρεμβολής. Τα σύμπλοκα του ρουθηνίου με πολυπυριδινικούς υποκαταστάτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατανόηση της διαμόρφωσης του DNA καθώς συνδέονται εναντιοεκλεκτικά σε σημεία με συγκεκριμένα γεωμετρικά χαρακτηριστικά [80, 81].



**Εικόνα 1.10.** Σχηματική απεικόνιση του συμπλόκου  $[Ru(DMP)_2(PMIP)]^{2+}$ , το οποίο παρεμβάλλεται σε ζεύγη βάσεων του CT-DNA.

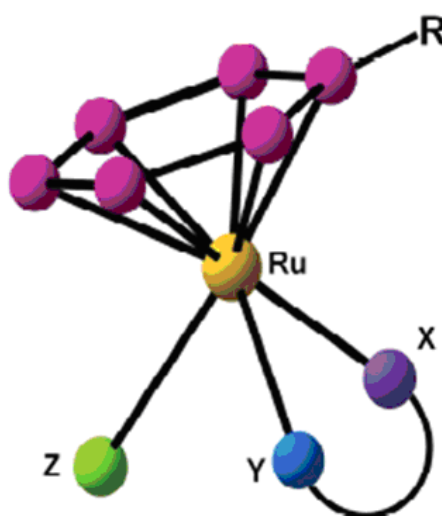
### 1.3.2. Σύμπλοκα του ρουθηνίου με αρένια.

Η κυτταροτοξική δράση των οργανομεταλλικών συμπλοκών Ru(II) με αρένια έχει ερευνηθεί εκτεταμένα, δεδομένου ότι έχουν καλή υδατοδιαλυτότητα, ενώ το αρένιο συνδέεται με το ρουθίνιο σταθερά [82]. Τα σύμπλοκα του Ru(II) με αρένια, γεωμετρίας “riano stool”, δίνουν προϊόντα προσθήκης με τις νουκλεοβάσεις του DNA [83]. Ειδικότερα, η ανακάλυψη της βιολογικής δράσης των συμπλοκών του τύπου  $[(\eta^6\text{-arene})Ru(X)(Y)(Z)]^{n+}$  (όπου X και Y είτε είναι είτε μονοδοτικοί υποκαταστάτες είτε χηλικοί (X-Y) και Z μια μονοδοντική αποχωρούσα ομάδα) έχει ανοίξει μια νέα όδο προς τον σχεδιασμό και την σύνθεση νέων αντικαρκινικών ενώσεων [84-86]. Αν και ο τρόπος δράσης τους δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός, τα πρόσφατα αποτελέσματα δείχνουν ότι το DNA είναι ο κύριος στόχος [85]. Πιστεύεται ότι η υδρόλυση (ιδίως εάν η αποχωρούσα ομάδα είναι χλώριο) εμποδίζεται σε μεγάλο βαθμό, έξω από την

κυτταρική μεμβράνη, όπου βρίσκονται υψηλές συγκεντρώσεις ιόντων χλωρίου (100 mM), σε αντίθεση με το κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα του κυττάρου όπου οι συγκεντρώσεις ιόντων χλωρίου είναι χαμηλότερες (25 και 4 mM, αντίστοιχα). Έτσι, τα σύμπλοκα αυτά βρίσκονται κυρίως στην ύδατο ή υδροξο μορφή τους στο εσωτερικό του κυττάρου, που τους επιτρέπει να συνδέονται με το DNA και να σχηματίζουν μονολειτουργικά προϊόντα προσθήκης με το N7 της γουανίνης σε αντίθεση με τα γνωστά διλειτουργικά προϊόντα προσθήκης που σχηματίζει το cisplatin, υποδεικνύοντας έτσι έναν διαφορετικό μηχανισμό αναχαίτισης του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων [85].

### 1.3.2.1. Δομικά χαρακτηριστικά των συμπλόκων Ru(II) με αρένια.

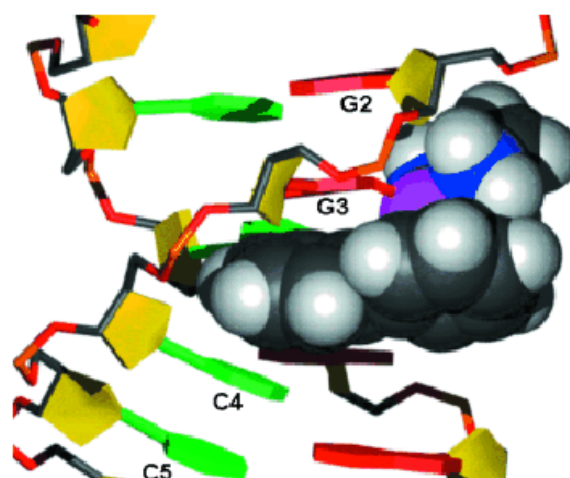
Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των συμπλόκων του Ru(II) με αρένια είναι η δυνατότητα τροποποίησης της βασικής δομής τους (Εικόνα 1.11.) καθώς μεγάλη ποικιλία υποκαταστατών και γεωμετριών εμφανίζει αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα. Το γεγονός αυτό προσφέρει σημαντικές δυνατότητες όσο αναφορά τη διερεύνηση του μηχανισμού δράσης τους, την επιλογή των θέσεων-στόχων, και την ελαχιστοποίηση πιθανών παρενεργειών [85-89].



**Εικόνα 1.11.** Τυπική δομή ενός συμπλόκου Ru(II) με αρένιο του τύπου  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{X})(\text{Y})(\text{Z})]^{n+}$ , όπου το X και Y μπορεί να είναι είτε μονοδοτικοί υποκαταστάτες είτε χηλικός αν το X συνδέεται με το Y, Z είναι η αποχωρούσα ομάδα.

Για τα οργανομεταλλικά σύμπλοκα του Ru(II), με γενικό τύπο  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{X})(\text{Y})(\text{Z})]^{n+}$ , έχει βρεθεί ότι το αρένιο σταθεροποιεί το ρουθίνιο στην οξειδωτική κατάσταση +2. Η φύση του αρενίου μπορεί επίσης να επηρεάσει την πρόσληψη του συμπλόκου στα κύτταρα, ενώ παράλληλα μπορεί να συμμετέχει στις αλληλεπιδράσεις του συμπλόκου με τους πιθανούς

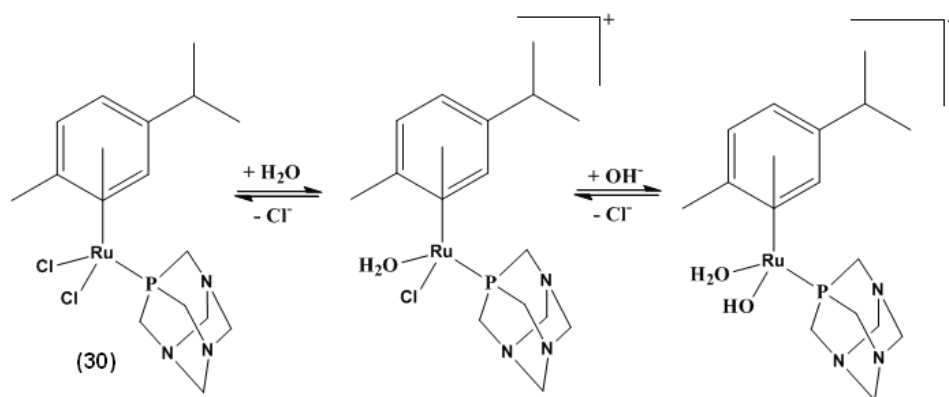
βιολογικούς στόχους. Σύμπλοκα του Ru(II) με αρένια εκτεταμένου αρωματικού συστήματος δακτυλίων, όπως το διφαινύλιο (bip) ή το τετραϋδροανθρακένιο (tha), μπορούν να αυξήσουν την υδροφοβικότητα του συμπλόκου και να βοηθήσουν την διέλευση του κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η κυτταροτοξική δράση των συμπλοκών Ru(II) με αρένια φαίνεται να αυξάνει καθώς αυξάνει η έκταση του αρωματικού συστήματος του αρενίου. Κυτταροτοξικές μελέτες συμπλοκών του Ru(II) με διάφορα αρένια και αιθυλενοδιαμίνη (en) έναντι καρκινικών κυτταρικών σειρών (A2780) έδειξαν ότι, οι τιμές του IC<sub>50</sub> μειώνονται με την εξής σειρά: βενζόλιο (bz, 17μM) > πάρα-κουμένιο (p-cym, 10 μM) > διφαινύλιο (bip, 5 μM) > διυδροανθρακένιο (dha, 2 μM) > τετραυδροανθρακένιο (tha, 0.5 μM) γεγονός που συνάδει με την αύξηση της υδροφοβικότητας των αρενίων και κατά επέκταση των συμπλοκών [85, 87, 88, 90]. Η αυξημένη κυτταροτοξική δραστηριότητα αυτών των συμπλοκών μπορεί να προκύπτει και από την ικανότητα των αρενίων να παρεμβάλλονται στο DNA, δημιουργώντας έτσι μέτριας ισχύος αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε σημαντική παραμόρφωση της δομής του DNA. (Εικόνα 1.12.). Ενδομοριακή π-π αλληλεπίδραση μεταξύ αρενίου-νουκλεοβάσης έχει επίσης παρατηρηθεί και στην κρυσταλλική δομή του συμπλόκου [(η<sup>6</sup>-bip)Ru(en)(9-EtG-N<sub>7</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> [90].



**Εικόνα 1.12.** Σχηματική αναπαράσταση ενός συμπλόκου Ru(II)-αρένιο παρεμβαλλόμενο μεταξύ των βάσεων του DNA.

Τα σύμπλοκα της παραπάνω μορφής παρουσιάζουν σημαντική δραστηριότητα καθώς είναι ικανά να αλληλεπιδρούν με δύο διαφορετικούς τρόπους με το DNA. Η θεωρητική προσέγγιση δείχνει ότι μπορούν να αυξηθούν οι αλληλεπιδράσεις με το DNA, με συγκρίσιμο τρόπο όπως εκείνος του cisplatin. Το σύμπλοκο [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup> εμφανίζει τιμή IC<sub>50</sub> 500 φορές μικρότερη από εκείνη του cisplatin κάτω από τις ίδιες συνθήκες, παρά την φαινομενική

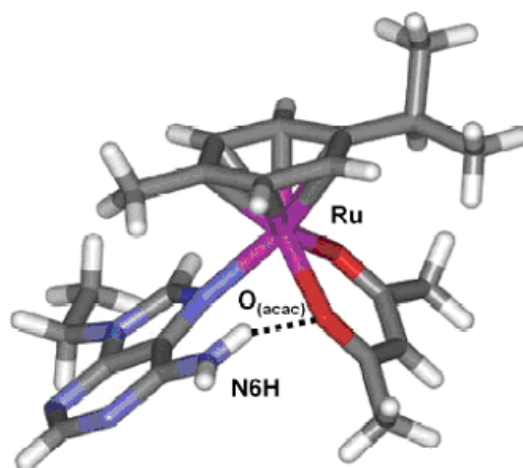
ομοιότητα του με το φάρμακο του λευκόχρυσου [91, 92]. Η αντικατάσταση τουλάχιστον μιας αμμωνίας ( $-NH_3$ ) από ένα ογκώδη υποκαταστάτη, συνήθως μια φωσφίνη ή μια ετεροκυκλική αμίνη, όπως μια πυριδίνη έχει δώσει ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, το σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})Ru(P\text{-rta})Cl_2]$  (RAPTA-C) (30), όπου το rta είναι το 1,3,5-τριαζα-7-φωσφα-τρικυκλο-[3,3,1,1] δεκάνιο, το οποίο ενώ εμφανίζει χαμηλή δραστικότητα *in vitro*, έδειξε να είναι δραστικό *in vivo*, όπου αναστέλλει την μετάσταση του καρκίνου των πνευμόνων σε ποντικούς με τρόπο ανάλογο με εκείνο του NAMI-A [93]. Στο σύμπλοκο αυτό η υδρόλυση φαίνεται να είναι το βήμα ενεργοποίησης του κυτταροτοξικού μηχανισμού (Εικόνα 1.13.) που συνοδεύεται από ένα ενδοκλωνικό δεσμό με δύο γειτονικές βάσεις γουανίνης (1,2-GG). Αυτό προκαλεί ένα τοπικό «τύλιγμα» του δίκλωνου DNA που πιθανόν επάγει κυτταρική απόπτωση [94].



Εικόνα 1.13. Υδρόλυση του RAPTA-C σε νερό.

Τα σύμπλοκα του τύπου  $[(\eta^6\text{-arene})Ru(L)(Z)]^{n+}$ , όπου L είναι ένας διδοντικός χηλικός υποκαταστάτης, φαίνεται να πλεονεκτούν και ως προς την αντικαρκινική δραστικότητα τους αλλά και ως προς την σταθερότητα τους σε υδατικό διάλυμα σε σύγκριση με τα προαναφέρθεντα σύμπλοκα του τύπου  $[(\eta^6\text{-arene})Ru(X)(Y)(Z)]^{n+}$  [89]. Γενικά, τα σύμπλοκα που περιέχουν χηλικούς υποκαταστάτες δείχνουν να είναι πιο δραστικά από τα αντίστοιχα που περιέχουν μονοδοντικούς υποκαταστάτες. Αρκετές μελέτες έχουν γίνει σε ότι αφορά στην δραστικότητα των συμπλόκων με διαφορετικά άτομα-δότες του χηλικού υποκαταστάτη. Στην περίπτωση που, αντικαταστήσουμε την αιθυλενοδιαμίνη (en) με το ανιόν της ακετυλοακετόνης (acac) τότε παρατηρείτε αύξηση της ταχύτητας και του ποσοστού της υδρόλυσης του συμπλόκου [95]. Είναι επίσης γνωστό ότι ο χηλικός υποκαταστάτης καθορίζει το ποσοστό της σύνδεσης του συμπλόκου με νουκλεοβάσεις του DNA και μεταβάλλει την εκλεκτικότητα των συμπλόκων. Το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό πιστεύεται ότι σχετίζεται άμεσα με την ικανότητα των συμπλόκων αυτών να αναστέλλουν *in vitro* την ανάπτυξη των καρκινικών

κυττάρων [89]. Έχει παρατηρηθεί ότι, όταν ο χηλικός υποκαταστάτης μπορεί να δημιουργήσει δεσμούς υδρογόνου, όπως η ακετυλακετόνη (acac) ή η αιθυλενοδιαμίνη (en) η δέσμευση του στο DNA γίνεται ισχυρότερη. Στην περίπτωση της ακετυλακετόνης η συνολική συγγένεια του συμπλόκου φαίνεται να είναι μεγαλύτερη με τις βάσεις της αδενίνης (A), σε σχέση με τις βάσεις της γουανίνης (G). Σε αντίθεση στην περίπτωση με την αιθυλενοδιαμίνη (en), υπάρχει μεγαλύτερη συγγένεια με τις βάσεις της γουανίνης [96]. Τα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι οι N-H ομάδες της αιθυλενοδιαμίνης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην σταθεροποίηση των προϊόντων προσθήκης με βάσεις της γουανίνης μέσω δεσμού υδρογόνου, όπως ακριβώς το άτομο οξυγόνου στην ακετυλακετόνη, όπου μπορεί να σχηματίζει ευνοϊκούς δεσμούς υδρογόνου με την αμινομάδα (-NH<sub>2</sub>) του άνθρακα C6 της αδενίνης (Εικόνα 1.14.). Ανάλογοι τύπου δεσμοί-H πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στην αναγνώριση του DNA από το cisplatin [31]. Επιπλέον έχει αναφερθεί ότι, η δραστηριότητα των συμπλόκων με αρένια, τα οποία φέρουν έναν N,N' χηλικό υποκαταστάτη σχετίζεται άμεσα με την δομή του υποκαταστάτη. Σύμπλοκα που περιέχουν αιθυλενοδιαμίνη (en) παρουσιάζουν υψηλότερη κυτταροτοξικότητα σε σχέση με σύμπλοκα που φέρουν τετραμεθυλοαιθυλοδιαμίνη (TMEDA) ως χηλικό υποκαταστάτη, που δείχνουν να είναι ανενεργά [95].

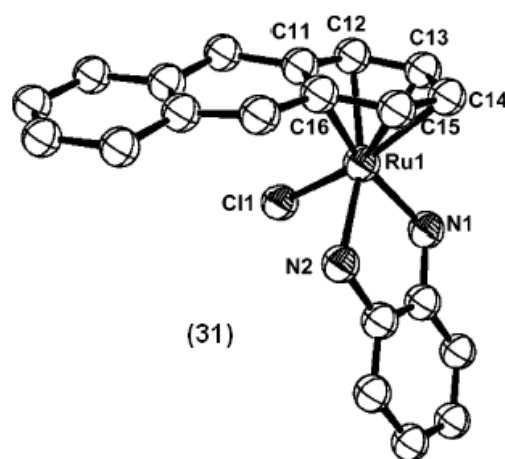


**Εικόνα 1.14.** Μοριακό μοντέλο του  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{acac})(9\text{-ETA-N7})]^+$ . Ο δεσμός υδρογόνου μεταξύ του O της ακετυλοακετόνης και του N(6)H της αδενίνης απεικονίζεται με διακεκομμένη γραμμή.

Γενικά, παρατηρείται υψηλότερη κυτταροτοξικότητα των συμπλόκων του Ru(II), όταν η αιθυλενοδιαμίνη αντικαθίσταται από αρωματικές αμίνες όπως το 1,2-διαμινοβενζόλιο (dab) [95]. Οι τιμές IC<sub>50</sub> για μια σειρά συμπλόκων τέτοιου τύπου κυμαίνεται σε ένα εύρος 7 έως 32 μΜ. Περαιτέρω έρευνες έδειξαν ότι σύμπλοκα που δεν φέρουν αμινο N,N'-χηλικούς υποκαταστάτες, άλλες αρωματικές διμίνες, όπως το 2,2'-διπυριδύλιο (bpy), δεν παρουσιάζουν



κυτταροτοξική δράση στις καρκινικές κυτταρικές σειρές A2780. Από την άλλη πλευρά τα αντίστοιχα σύμπλοκα με 1,10-φαινανθρολίνη (phen) και βαθοφαινανθρολίνη (bphen) παρουσίασαν αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα στις ίδιες κυτταρικές σειρές (A2780). Αυτά τα στοιχεία δείχνουν τον σημαντικό ρόλο που παίζει ο χηλικός υποκαταστάτης [95].

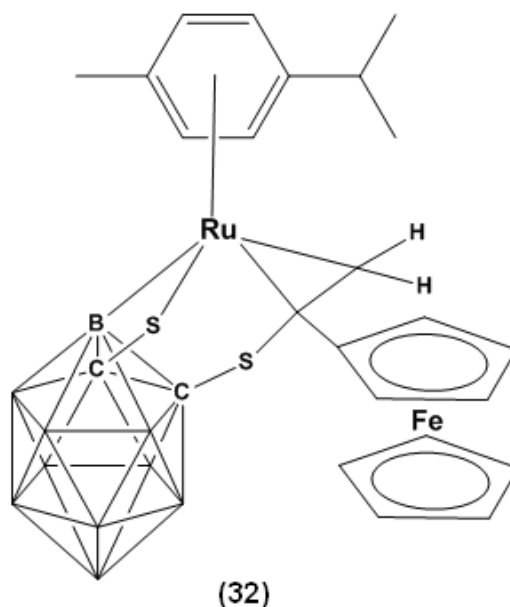


**Εικόνα 1.15.** Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου, που φέρει ως αρένιο το τετραυδροανθρακένιο και ως χηλικό υποκαταστάτη το 1,2-διαμινοβενζόλιο.

Η αποχωρούσα ομάδα (Z), η οποία συνήθως είναι ένα αλογόνο, παίζει σημαντικό ρόλο στην δραστηριότητα των συμπλόκων του Ru(II) με αρένια, δεδομένου ότι με την απελευθέρωσή της από το μεταλλικό κέντρο διατίθεται μια κενή θέση για την ένταξη ενός βιομορίου. Αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η υποκατάσταση χλωρίου, ως αποχωρούσα ομάδα, από άλλα αλογόνα όπως το ιώδιο, φάνηκε να έχει μικρή επίδραση στην κυτταροτοξικότητα. Ωστόσο, πρόσφατες έρευνες έχουν αναφέρει τη συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας υδρόλυσης και της κυτταροτοξικότητας των συμπλόκων του Ru(II) με αρένια και χηλικούς υποκαταστάτες [96]. Τα πειραματικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η μεγάλη ταχύτητα υδρόλυσης και κατά συνέπεια η μεγάλη δραστηριότητα, συνήθως οδηγεί σε χαμηλή κυτταροτοξικότητα. Ομοίως πολύ αργή υδρόλυση οδηγεί σε χημική αδράνεια και χαμηλή κυτταροτοξικότητα. Επίσης παρατηρήθηκε ότι, όταν η αποχωρούσα ομάδα δεν είναι αλογόνο αλλά ένα θειοφαινύλιο τα αποτελέσματα αντιστρέφονται [84]. Η ένωση με το θειοφαινύλιο βρέθηκε να είναι δραστική, παρά την απουσία υδρόλυσης, εμφανίζοντας μια τιμή  $IC_{50}$  της τάξης των 23  $\mu$ M σε καρκινικά κύτταρα A2780. Ο μηχανισμός δράσης, που προτάθηκε, περιλαμβάνει την πιθανή οξείδωση της θειολικής ομάδας σε σουλφονική και την μετέπειτα υδρόλυση της [84, 97]. Μια άλλη μελέτη από την ερευνητική ομάδα του X. Wang ανέφερε ότι το σύμπλοκο του Ru(II) με p-κουμένιο, το οποίο φέρει ως λειτουργικές ομάδες καρβοβοράνια και φερροκένιο (32) (Εικόνα 1.16.),



επιφέρει σημαντική απόπτωση σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα HCC827 με εύρος συγκέντρωσης από 5 - 100  $\mu\text{M}$  και τιμές  $\text{IC}_{50}$  που κυμαίνονται από  $19,6 \pm 5,3 \mu\text{M}$  [98].



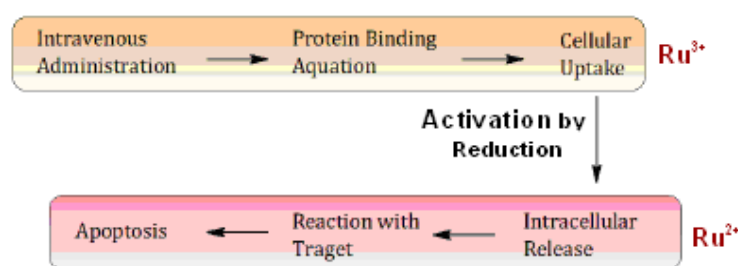
**Εικόνα 1.16.** Σχηματική απεικόνιση της δομής του συμπλόκου (32).

#### 1.4. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης των αντικαρκινικών συμπλόκων του ρουθηνίου

Βασικά, η αντικαρκινική δράση των ενώσεων του ρουθηνίου βασίζεται στην ικανότητα του να συνδέεται με τα άτομα αζώτου των νουκλεϊνικών βάσεων και πιο συγκεκριμένα με το N7 της γουανίνης, κάτι ανάλογο δηλαδή που συμβαίνει με τις ενώσεις του λευκόχρυσου. Όμως η μεταφορά και η ενεργοποίηση των ενώσεων του ρουθηνίου στο εσωτερικό του κυττάρου ακολουθεί πιθανότατα έναν μηχανισμό εντελώς διαφορετικό από εκείνον του λευκόχρυσου.

Σε βιολογικά συστήματα το ρουθίνιο μιμούμενο τον σίδηρο δεσμεύεται σε ορισμένες πρωτεΐνες όπως για παράδειγμα τις τρανσφερίνες [63]. Οι τρανσφερίνες, που βρίσκονται στο πλάσμα του αίματος αναγνωρίζουν μόνο το Fe(III) και όχι το Fe(II). Ο υποδοχέας της τρανσφερίνης συνδέεται ισχυρά με το Fe(III) και με αυτό τον τρόπο τον εισάγει εντός του κυττάρου. Το χαμηλό pH επιφέρει την απελευθέρωση του Fe(III) από την τρανσφερίνη. Δεδομένου ότι πολλά καρκινικά κύτταρα φέρουν μεγάλο αριθμό υποδοχέων τρανσφερίνης, πιστεύεται ότι οι ενώσεις του Ru(II) που έχουν οξειδωθεί εύκολα σε Ru(III) π.χ. από οξειδάσες λόγω του χαμηλού δυναμικού, δεσμεύονται σε τρανσφερίνες και μεταφέρονται στο εσωτερικό του κυττάρου. Εκεί το αναγωγικό περιβάλλον των καρκινικών κυττάρων ανάγει το Ru(III) σε Ru(II), το οποίο στη συνέχεια αντιδρά με τις νουκλεϊκές βάσεις. Εκτός από τους μηχανισμούς οξειδοαναγωγής, η αλληλεπίδραση των συμπλόκων του ρουθηνίου με διάφορα βιομόρια,

όπως μεταφορείς - πρωτεΐνες και νουκλεοτίδια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αντικαρκινική δράση των ενώσεων του [59] [99] [100]. Μελέτες NMR απέδειξαν ότι το Ru(III) των συμπλόκων KP10191 και NAMI-A ανάγεται με την παρουσία ορισμένων αναγωγικών στο εσωτερικό του κυττάρου, όπως είναι το ασκορβικό οξύ και η γλουταθειόνη, και στη συνέχεια είναι ικανό να συνδεθεί με το DNA μέσω των ατόμων αζώτου των νουκλεϊκών βάσεων [101] [102]. Αυτό οδηγεί το κύτταρο σε απόπτωση όπως φαίνεται πιο κάτω (Εικόνα 1.17.) [100].



**Εικόνα 1.17.** Σχηματική αναπαράσταση του προτεινόμενου τρόπου δράσης των αντικαρκινικών συμπλόκων του ρουθηνίου.

Διαφορετικός είναι ο μηχανισμός των ενώσεων του ρουθηνίου με κορεσμένη σφαίρα ένταξης και πολυπυριδινικούς υποκαταστάτες. Τα σύμπλοκα αυτά είναι ικανά να δεσμεύονται στο DNA μέσω δεσμών παρεμβολής. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι η κυτταροτοξικότητα τους οφειλόταν σε μεταβολές της γεωμετρίας του DNA, που οδηγούσε το κύτταρο σε απόπτωση [103].[104].

Η Corral και οι συνεργάτες της μελέτησαν την επίδραση της αποχωρούσας ομάδας αλλά και των άλλων υποκαταστατών στην κυτταροτοξικότητα σε μια σειρά συμπλόκων του Ru(II) με πολυπυριδινικούς υποκαταστάτες. Ωστόσο, δεν βρέθηκε κάποια συστηματική συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας ανταλλαγής ή της φύσης της αποχωρούσας ομάδας και της δραστηριότητας των ενώσεων αυτών. Παρόλα αυτά, τα σύμπλοκα βρέθηκε να είναι κυτταροτοξικά έναντι ορισμένων καρκινικών κυτταρικών σειρών ενώ συνδέονται με το DNA μονοδοντικά με τρόπο μη-ανάλογο με εκείνον του cisplatin (Πίνακας 1.1.) [105].

**Πίνακας 1.1.** Τιμές  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ) μονοπυρηνικών συμπλόκων του ρουθηνίου καθώς και του διπυρηνικού συμπλόκου  $[Ru(ary)(try)]_2[\mu-H_2N(CH_2)_6NH_2](ClO_4)_4$ , έπειτα από 48 ώρες σε ορισμένες επιλεγμένες καρκινικές κυτταρικές σειρές.

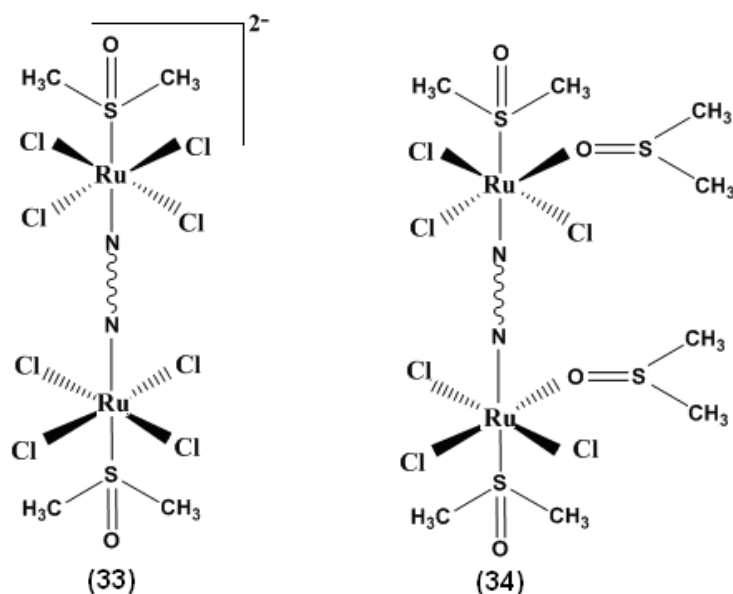
| Εξεταζόμενα σύμπλοκα                              | A2780 | A2780 R | L 1210/0 | L1212/2 |
|---|-------|---------|----------|---------|
| $[Ru(ary)(try)Cl]ClO_4$                           | 23    | 25      | 100      | 56      |
| $[Ru(ary)(try)(H_2O)](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$       | 11    | 30      | 80       | 97      |
| $[Ru(ary)(try)(CH_3CN)](ClO_4)_2$                 | 31    | 28      | 70       | 40      |
| $[Ru(azpy)(try)Cl]Cl \cdot 5H_2O$                 | 19    | 42      | 42       | 26      |
| $[Ru(impy)(try)Cl]ClO_4$                          | >100  | 62      | >100     | >100    |
| $[Ru(ary)(try)(\mu-NH_2(CH_2)_6NH_2)_2](ClO_4)_4$ | 33    | 28      | >100     | >100    |
| $\kappa-[Ru(azpy)_2Cl_2]$                         | 0.1   | 0.2     | 0.1      | 0.2     |
| cisplatin   | 6     | 25      | 2        | 24      |

### 1.5. Πολυπυρηνικά σύμπλοκα του ρουθηνίου.

Εκτός από τα γνωστά μονοπυρηνικά σύμπλοκα του ρουθηνίου, έχουν μελετηθεί και αρκετά πολυπυρηνικά σύμπλοκα, με σκοπό τη διερεύνηση της αντικαρκινικής τους δραστηριότητας. Ένας αριθμός από αυτά έχει συντεθεί και δοκιμαστεί ως προς τις αλληλεπιδράσεις τους με το DNA [37]. Μερικά από αυτά είναι χειρόμορφα και είναι ικανά να προσδένονται στο DNA εναντιοεκλεκτικά, ενώ άλλα συνδέονται μέσω δεσμών ένταξης από τα πολλαπλά κέντρα ρουθηνίου με τις νουκλειικές βάσεις δημιουργώντας ένα δίκτυο ενδοκλωνικών δεσμών [59]. Η φύση των υποκαταστατών, το πολλαπλό θετικό φορτίο και η δυνατότητα ρύθμισης της γεωμετρίας των πολυπυρηνικών συμπλόκων του Ru(II), αποτελούν τα βασικά τους πλεονεκτήματα κατά την πρόσδεση τους στο DNA.

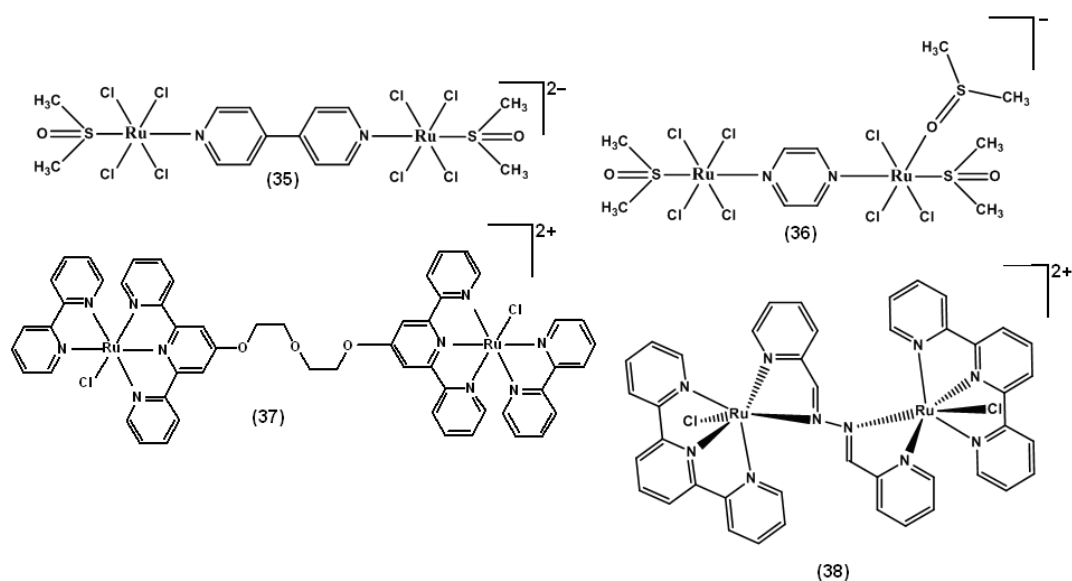
Παράδειγμα αποτελούν τα διπυρηνικά, σύμπλοκα του ρουθηνίου, τα οποία έχουν ως βάση την γνωστή μονοπυρηνική ένωση NAMI-A [108]. Τα σύμπλοκα αυτά είναι τα: i)  $[Na]_2\{trans-RuCl_4(Me_2SO-S)_2(\mu-L)\}$  (33) και ii)  $\{mer-RuCl_3(Me_2SO-S)(Me_2SO-O)_2(\mu-L)\}$  (34) (Εικόνα 1.18.), όπου L είναι ετεροκυκλικός N-δότης γεφυρωτικός υποκαταστάτης [106].

Η σφαίρα ένταξης του Ru(III) στο διμεταλλικό σύμπλοκο (33) είναι ίδια με αυτή της μονοπυρηνικής ένωσης NAMI-A (τέσσερα trans χλώρια, ένα διμεθυλοσουλφοξείδιο και ένα ετεροκυκλικό N-δότη υποκαταστάτη). Τα αποτελέσματα από *in vivo* δοκιμές σε ποντίκια με καρκίνωμα τύπου Mca έδειξαν ότι ήταν τόσο αποτελεσματικά, σε ότι αφορά την μείωση της αυθόρμητης μετάστασης, όσο και το NAMI-A. Η ουδέτερη διμεταλλική ένωση (34) λόγω της πολύ χαμηλής υδατοδιαλυτότητας της δεν μελετήθηκε ως προς την αντικαρκινική της δράση [106].



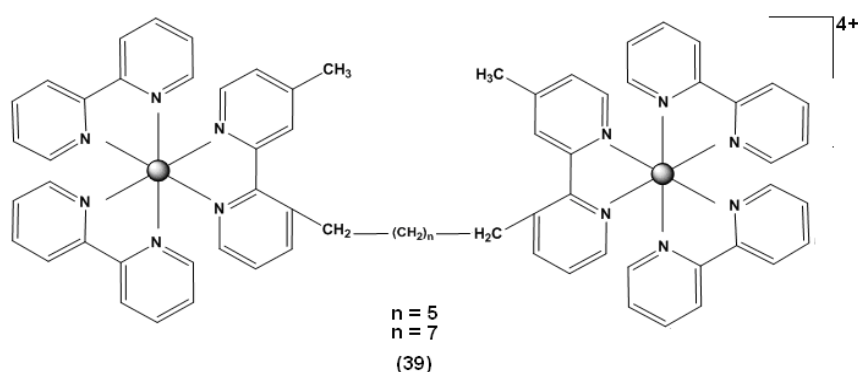
**Εικόνα 1.18.** Σχηματική αναπαράσταση του διανιόντικού (33) και ουδέτερου (34) συμμετρικού διμεταλλικού συμπλόκου του ρουθηνίου.

Τα σύμπλοκα με γεφυρωτικούς υποκαταστάτες πυραζίνη (pyz) και 4,4'-διπυριδύλιο (4,4'-bpy),  $[\text{Na}]_2[\{\text{RuCl}_4(\text{dmsO-S})\}_2(\mu\text{-}4,4'\text{bpy})]$  (35) και το  $[\text{Na}][\text{RuCl}_4(\text{dmsO-S})(\mu\text{-pyz})\text{RuCl}_3(\text{dmsO-O})(\text{dmsO-S})]$  (36) (Εικόνα 1.19.), έδειξαν δραστηριότητα σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα [107]. Επίσης διαπιστώθηκε ότι ο μακρύς και ο εύκαμπτος γεφυρωτικός υποκαταστάτης -μερκαπτοαίθυλο αίθερας - επηρεάζει το βαθμό δέσμευσης του συμπλόκου στο DNA και κατά συνέπεια την κυτταροτοξικότητα του. Ένα ανάλογο διπυρηνικό σύμπλοκο του Ru(II),  $[\text{Cl}(\text{bpy})\text{Ru}(\text{dtdeg})\text{Ru}(\text{bpy})\text{Cl}]\text{Cl}_2$  (37) (Εικόνα 1.19.) βρέθηκε να έχει καλή κυτταροτοξική δραστηριότητα ενώ συνδέεται στο DNA με δεσμούς ένταξης μέσω των νουκλειικών βάσεων [108]. Σύμπλοκα που περιέχουν ευκίνητους υποκαταστάτες όπως  $[\{\text{Ru}(\text{trpy})\text{Cl}\}_2(\mu\text{-paa})](\text{BF}_4)_2$  (38), όπου paa = 2-πυριδιλαλδαζίνη, το οποίο περιέχει δυο χλώρια, συνδέονται ισχυρά με το DNA σχηματίζοντας ενδοκλωνικά προϊόντα προσθήκης και οδηγούν το κύτταρο σε απόπτωση [5].



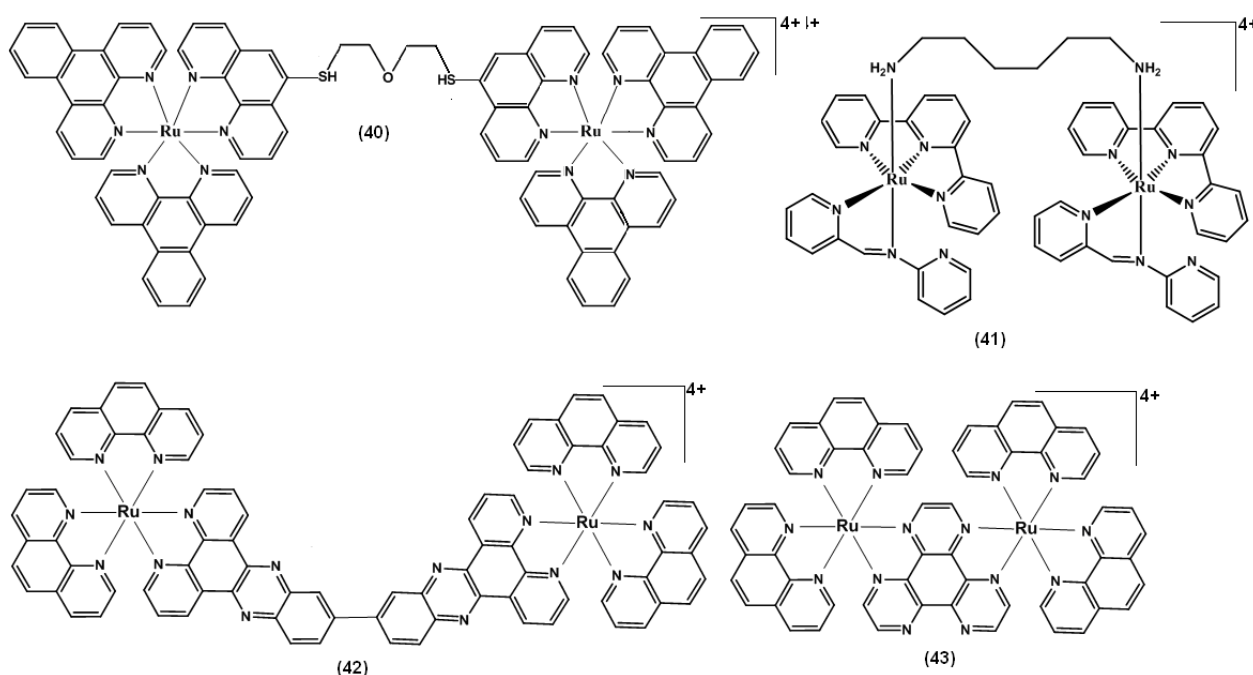
**Εικόνα 1.19.** Μερικά κατιονικά διπυρηνικά σύμπλοκα του Ru(II).

Ποιο εκτεταμένο είναι το πεδίο της μελέτης των κυτταροτοξικών ιδιοτήτων πολυπυρηνικών συμπλόκων του Ru(II) με υποκαταστάτες ολιγοπυριδίνες. Σύμπλοκα με κορεσμένη σφαίρα ένταξης όπως τα διπυρηνικά σύμπλοκα του Ru(II),  $[(bpy)_2Ru\{Me(bpy)(CH_2)_n(bpy)Me\}Ru(bpy)_2]^{4+}$  (39) (Εικόνα 1.20.) με  $(n = 5, 7)$  συντέθηκαν και μελέτηθηκε η ικανότητα δέσμευσης τους στο DNA. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι συνδέονται στο DNA μέσω της δευτερεύουσας αύλακας και με ηλεκτροστατικές δυνάμεις, λόγω του φορτίου τους, ενώ επάγουν φωτοξειδωτική διάσπαση των φωσφοροδιεστερικών δεσμών που οδηγεί σε κυτταρική απόπτωση [109]. Σε αυτά τα διμεταλλικά σύμπλοκα, τόσο το μήκος όσο και η φύση του γεφυρωτικού υποκαταστάτη επηρεάζουν σημαντικά την αποτελεσματική δέσμευση τους στο DNA.



**Εικόνα 1.20.** Σχηματική αναπαράσταση των διμεταλλικών συμπλόκων της σειράς  $[(bpy)_2Ru\{Me(bpy)(CH_2)_n(bpy)Me\}Ru(bpy)_2]^{4+}$ ,  $n = (5 \text{ και } 7)$ .

Ένα ανάλογο διπυρηνικό, κατιονικό σύμπλοκο με κορεσμένη σφαίρα ένταξης, το  $[[\text{Ru}(\text{dprq})_2\{\mu\text{-}(1,10\text{-phen}(\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}))_2(\text{dprq})_2\text{Ru})\}^{4+}$  (40), όπου  $\text{dprq}$  = βενζο[*f*][1,10]φαινανθρολίνη, βρέθηκε αλληλεπιδρά ισχυρά με το DNA [110]. Το διπυρηνικό τετραφορτιακό (4+) κατιονικό σύμπλοκο του Ru(II),  $[\{\text{Ru}(\text{ary})(\text{trpy})\}_2\{\mu\text{-H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2\}]^{4+}$  (41) (Εικόνα 1.21.) έδειξε να είναι δραστικό σε διαφορετικές καρκινικές κυτταρικές σειρές. Μάλιστα η δράση του βρέθηκε να είναι συγκρίσιμη με εκείνη του cisplatin, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης του φαίνεται να είναι διαφορετικός [58].



**Εικόνα 1.21.** Διπυρηνικά σύμπλοκα του Ru(II) με ολιγοπυριδίνες.

Το σύμπλοκο  $[(1,10\text{-phen})_2\text{Ru}\{\mu\text{-dprz}(11\text{-}11')\text{dprz}\}\text{Ru}(1,10\text{-phen})_2]^{4+}$  (42), το οποίο φέρει ένα ημίκαμπτο γεφυρωτικό υποκαταστάτη, βρέθηκε να έχει μεγαλύτερη τάση για σύνδεση με το DNA σε σχέση με το αντίστοιχο διπυρηνικό σύμπλοκο που φέρει ένα άκαμπτο γεφυρωτικό υποκαταστάτη όπως το (43) (HAT = 1,4,5,8,9,12 - εξαζατριφαινουλένιο). Η παραπάνω παρατήρηση ενισχύει την υπόθεση ότι η αλλαγή του γεφυρωτικού υποκαταστάτη ή η αλλαγή μιας τερματικής ομάδας, επηρεάζει σημαντικά την ισχύ της δεσμεύσης του στο DNA και κατά επέκταση την κυτταροτοξικότητά του. Επίσης έχει βρεθεί ότι η αύξηση της επιπεδότητας του γεφυρωτικού υποκαταστάτη αυξάνει την υδροφοβικότητα του συμπλόκου, με αποτέλεσμα να έχει μια ισχυρότερη δέσμευση με το DNA [111]. Τέλος η σταθερά δέσμευσης των συμπλόκων  $\Delta\Delta\text{-}[\{\text{Ru}(\text{Me})_2\text{brg}\}_2\{\mu\text{-brm}\}]^{4+}$  και  $\Lambda\Lambda\text{-}[\{\text{Ru}(\text{Me})_2\text{brg}\}_2\{\mu\text{-brm}\}]^{4+}$ , όπου  $\text{Me}_2\text{brg}$  = 4-(4'-διμεθυλο)-2,2'-διπυριδίνη, με το DNA υπολογίσθηκε  $10^4 \text{ M}^{-1}$ . Τα διπυρηνικά σύμπλοκα του

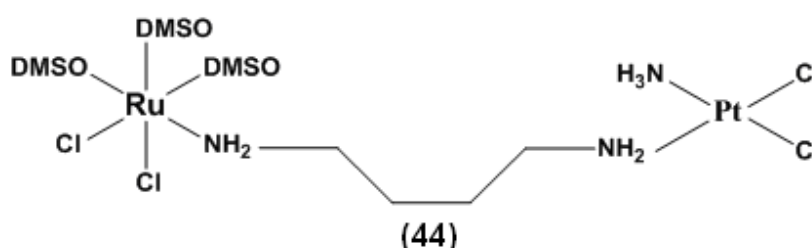
ρουθηνίου πλεονεκτούν έναντι των συμπλόκων του λευκόχρυσου λόγω της φωτοχημικής και της στερεοχημικής δραστηρότητας τους με τα νουκλεϊκά οξέα που πηγάζουν από τις διαφοροποιήσεις στο μέγεθος τους και στο σχήμα τους [112].

### 1.6. Διπυρηνικά ετεροπυρηνικά σύμπλοκα λευκόχρυσου–ρουθηνίου.

Τα έτερομεταλλικά σύμπλοκα Ru(II)- Pt(II) έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στην προσπάθεια εύρεσης αποτελεσματικότερων αντικαρκινικών φαρμάκων [59]. Η διεύρυνση της ιδέας για κυτταροτοξικά σύμπλοκα ρουθηνίου-λευκόχρυσου αποτελεί μια ενδιαφέρουσα πρόκληση. Τα αντικαρκινικά μονοπυρηνικά σύμπλοκα του ρουθηνίου και του λευκόχρυσου είναι γνωστό ότι εμφανίζουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, οι οποίοι σχετίζονται με την γεωμετρία τους, την δραστηρότητα τους και την βιοκατανομή τους. Αν και μέχρι σήμερα έχουν συντεθεί δεκάδες ετεροπυρηνικά, διπυρηνικά σύμπλοκα Ru-Pt, μόνο λίγα από αυτά έχουν σχεδιαστεί και συντεθεί με σκοπό να μελετηθούν οι πιθανές αντικαρκινικές τους ιδιότητες [41].

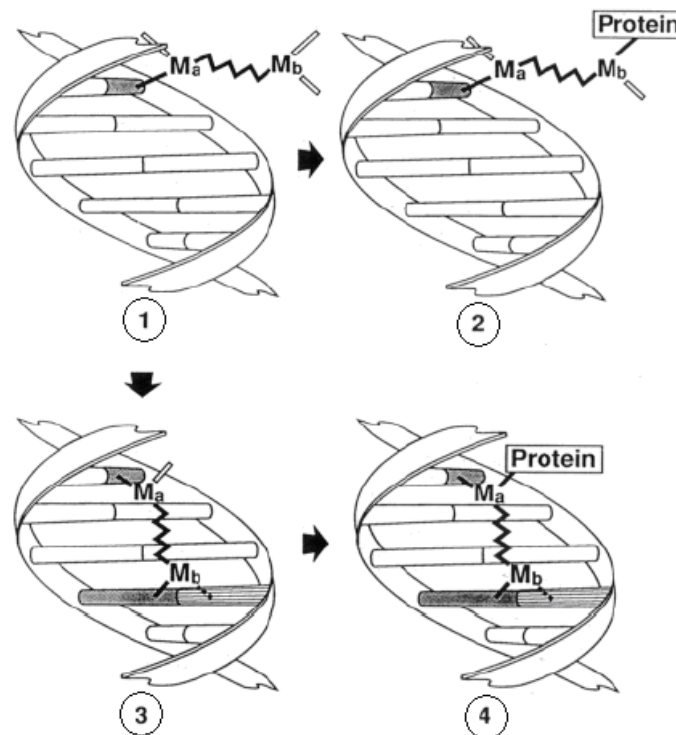
Η χρήση ολιγοπυριδινών ως υποκαταστατών αποτελεί αναμφισβήτητη την κύρια επιλογή για το κέντρο του ρουθηνίου ενώ για το κέντρο του λευκόχρυσου δύο χλώρια σε *cis* θέση οδηγούν σε ενώσεις ανάλογες του *cisplatin*. Τα σύμπλοκα αυτά μπορούν να γίνουν δραστηρότερα έπειτα από ακτινοβολήση, καθώς η απορρόφηση φωτονίων από το ρουθηνίο μπορεί μέσω του γεφυρωτικού υποκαταστάτη (BL) να ενεργοποιήσει αντιδράσεις του λευκόχρυσου [113]. Έτσι το είδος του γεφυρωτικού υποκαταστάτη παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, ενώ πολλές φορές χρησιμοποιούνται απλές ενώσεις όπως είναι η 2,2'-διπυριμιδίνη (*brm*) και η 2,3-δισ(2-πυριδυλο)πυραζίνη (*DPP*).

Το πρώτο ίσως παράδειγμα ενός τέτοιου συμπλόκου αποτελεί το  $[\{cis-RuCl_2(dmsO)_3\}(\mu-H_2N(CH_2)_4NH_2)\{cis-PtCl_2(NH_3)\}]$  (44) (Εικόνα 1.22.) [113]. Το σύμπλοκο αυτό έδειξε ότι είναι πολύ δραστικό και δεσμεύεται ισχυρά στο DNA γεγονός που οδήγησε στη σύνθεση αρκετών ανάλογων ενώσεων.



**Εικόνα 1.22.** Σχηματική αναπαράσταση του  $[\{cis-RuCl_2(dmsO)_3\}(\mu-H_2N(CH_2)_4NH_2)\{cis-PtCl_2(NH_3)\}]$ .

Σε ότι αφορά στην εκλεκτικότητα ως προς ποια περιοχή του DNA δεσμεύονται τα σύμπλοκα αυτά, το σύμπλοκο (44), με δυνατότητα ένταξης και από τα δύο μεταλλικά κέντρα, βρέθηκε να συνδέεται σε περιοχές του DNA όπου ελέγχεται η σύνθεση των επιδιορθωτικών πρωτεϊνών. Σύμπλοκα που συνδέονται και με τα δύο μεταλλικά κέντρα στο DNA πιστεύεται ότι ακολουθούν έναν από τους δύο τρόπους που περιγράφονται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 1.23.). Αρχικά, και στις δύο περιπτώσεις, έχουμε σύνδεση του ενός μετάλλου ( $M_a$ ) στον ένα κλώνο του DNA με μια βάση γουανίνης ή αδενίνης (1). Στη συνέχεια ανάλογα με τη δομή του συμπλόκου και με τη φύση του δεύτερου μετάλλου ( $M_b$ ), λαμβάνει χώρα είτε η σύνδεση του  $M_b$  με την επιδιορθωτική πρωτεΐνη (εφόσον είναι αργή η ένταξη του  $M_b$  στο DNA) (2), είτε γρήγορη ένταξη του  $M_b$  στο DNA (3). Συνολικά παράγονται ενδοκλωνικά ή διακλωνικά προϊόντα προσθήκης, DNA-συμπλόκου-πρωτεΐνης(4) [113].



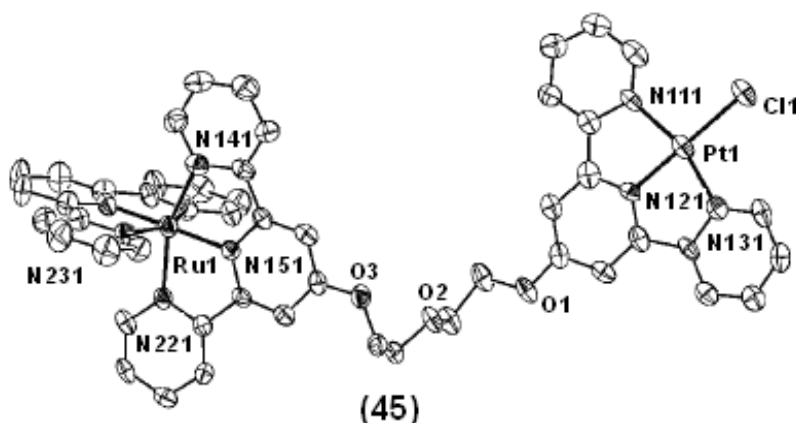
**Εικόνα 1.23.** Σχηματική απεικόνιση των τρόπων αλληλεπίδρασης των διμεταλλικών συμπλόκων, με διαφορετικά μεταλλικά κέντρα, με το DNA.



### 1.6.1. Διμεταλλικά σύμπλοκα λευκόχρυσου–ρουθηνίου με μακρείς και εύκαμπτους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες (BL).

Μια πρώτη συσχέτιση της δραστικότητας με την δομή των διπυρηνικών αυτών ενώσεων δηλώνει ότι τα πολυπυρηνικά σύμπλοκα με μονολειτουργικά κέντρα είναι πιο δραστικά από τα εκείνα με διλειτουργικά κέντρα. Τυπικό παράδειγμα διμεταλλικού συμπλόκου Ru(II) - Pt(II) με μακρύ και εύκαμπτο γεφυρωτικό υποκαταστάτη είναι το:  $[(\text{try})\text{Ru}(\mu\text{-dtdeg})\text{PtCl}]\text{Cl}_3$  (45) [108] (όπου try = 2,2':6,2''-τερπυριδίνη (Εικόνα 1.24.)). Ο dtdeg είναι ένας μακρύς και εύκαμπτος γεφυρωτικός υποκαταστάτης, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για να συνδέσει δυο μονομερή. Η έμπνευση για το σχεδιασμό και την σύνθεση του διπυρηνικού συμπλόκου έγινε με βάση το κυτταροτοξικό σύμπλοκο του λευκόχρυσου:  $[\text{Pt}(\text{try})\text{Cl}]\text{Cl}$ , το οποίο έχει την ικανότητα να συνδέεται με το DNA είτε μέσω ένταξης είτε μέσω παρεμβολής [114]. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε και στο ετεροπυρηνικό σύμπλοκο  $(\text{try})\text{Ru}(\mu\text{-dtdeg})\text{PtCl}]\text{Cl}_3$ , το οποίο αλληλεπιδρά με το DNA όχι μόνο μέσω δεσμών ένταξης αλλά και μέσω ηλεκτροστατικών δυνάμεων. Το σύμπλοκο αυτό εμφανίζει σημαντική κυτταροτοξικότητα, ανάλογη με εκείνη του συμπλόκου του λευκόχρυσου [108].

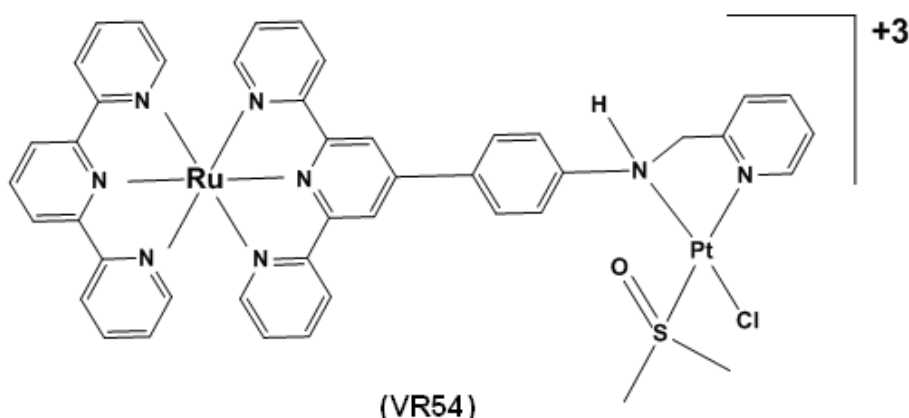
Τα σύμπλοκα του ρουθηνίου με υποκαταστάτες όπως πολυπυριδίνες είναι γνωστό ότι έχουν την ικανότητα να συνδέονται με το DNA, όχι όμως μέσω σχηματισμού δεσμών ένταξης, αλλά είτε με ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις είτε μέσω επιφανειακών αλληλεπιδράσεων (υδρόφοβες, διπολου-διπόλου κλπ) είτε μέσω μερικής παρεμβολής [70]. Επίσης η κατιονική φύση των συμπλοκών αυτών (+2), βοηθάει να αυξηθεί η ισχύς σύνδεσης τους μέσω των άνιονικών φωσφορικών ομάδων του DNA [108].



Εικόνα 1.24. Κρυσταλλική απεικόνιση του διμεταλλικού συμπλόκου  $[(\text{try})\text{Ru}(\mu\text{-dtdeg})\text{PtCl}]^{+3}$ .

Η μελέτη των συμπλόκων  $[Cl_3Ru(\mu\text{-dtdeg})PtCl]Cl$  και  $[Cl(bpy)Ru(\mu\text{-dtdeg})PtCl]Cl$  δείχνει ότι η πλευρά του λευκόχρυσου είναι σε θέση να αλληλεπιδράσει με το DNA τόσο μέσω παρεμβολής όσο και μέσω ένταξης. Το αξιοσημείωτο είναι ότι η μεταλλική μονάδα του ρουθηνίου δείχνει να μην παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση αυτή και κατά συνέπεια τα δυο τμήματα διατηρούν την δυνατότητα δέσμευσης τους την οποία είχαν και το καθένα στα αντίστοιχα μονοπυρηνικά σύμπλοκα. Ωστόσο κανένα από τα σύμπλοκα δεν δείχνει να έχει σημαντική δραστηριότητα έναντι των καρκινικών σειρών A2780 και L1210 σε αντίθεση με το cisplatin [108].

Το σύμπλοκο  $[Ru(tpy)(\mu\text{-trypma})Pt(Cl)(DMSO)]^{3+}$  (VR54) (Εικόνα 1.25.), όπου {tpy = 2,2':6',2''-τερπυριδίνη και trypma = 4-[(2,2':6',2''-τερπυριδίνη)-4'-υλ]-N-(πυριδιν-2-υλ μεθυλ)ανιλίνη} αλληλεπιδρά με το DNA όχι όμως μέσω παρεμβολής αλλά μέσω αλληλεπιδράσεων στις αύλακες του DNA. Επίσης έδειξε να αναχαιτίζει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων A2780 και της A2780<sub>CIS</sub>, η οποία είναι ανθεκτική στο cisplatin [115].

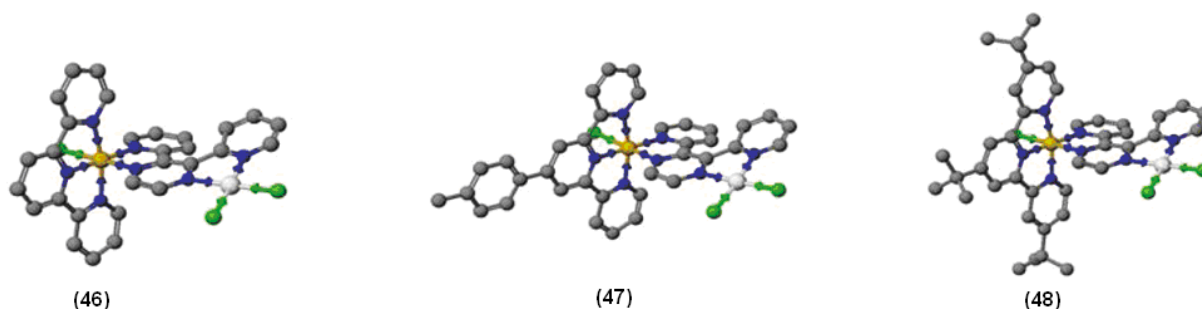


Εικόνα 1.25. Απεικόνιση του συμπλόκου VR54.

### 1.6.2. Διμεταλλικά σύμπλοκα λευκόχρυσου–ρουθηνίου με βραχείς και άκαμπτους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες.

Γενικά διπυρηνικά ομοπυρηνικά σύμπλοκα του λευκόχρυσου με κοντούς και άκαμπτους γεφυρωτικούς υποκαταστάτες φέρνουν τα δυο μεταλλικά κέντρα αρκετά κοντά και μπορούν να αντιδρούν με το DNA μιμούμενα το αντικαρκινικό φάρμακο cisplatin [53]. Σύμπλοκα τέτοιου είδους, όπως εκείνο όπου τα δύο μεταλλικά κέντρα του λευκόχρυσου συνδέονται με γέφυρες πυραζολίου και ύδροξο ομάδες, έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζουν υψηλή δραστηριότητα έναντι διαφόρων καρκινικών κυτταρικών σειρών [52].

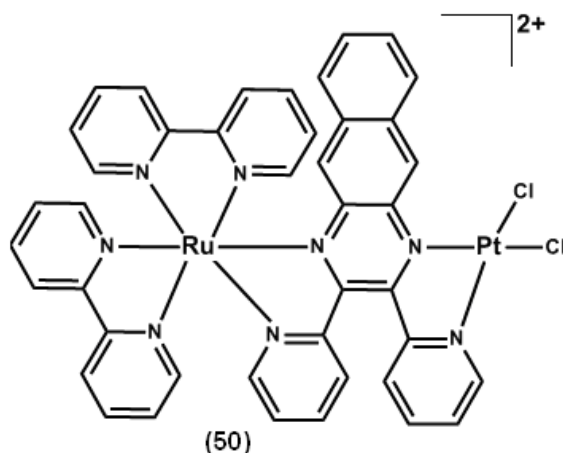
Με μια ανάλογη σκέψη σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν δυπυρηνικά σύμπλοκα Ru – Pt, με μικρού μήκους ετεροκυκλικούς γεφυρωτικούς υποκαταστάτες. Τα σύμπλοκα αυτά συντέθηκαν και μελετήθηκαν στη λογική πως το κέντρο του ρουθηνίου μπορεί να διεγείρεται απορροφώντας φωτόνια και μέσω του γεφυρωτικού υποκαταστάτη να αυξάνει την δραστικότητα στην αντίδραση του λευκόχρυσου με το DNA. Η γενική μορφή των συμπλόκων αυτών είναι: TL-LA-BL-BAS, όπου [TL = terminal ligand = (τερματικός υποκαταστάτης), LA = light absorber = (φωτο-απορροφούσα περιοχή), BL = bridging ligand = (γεφυρωτικός υποκαταστάτης) και BAS = bioactive site = (βιοδραστική περιοχή)]. Τα σύμπλοκα αυτά αλληλεπιδρούν με το DNA με ποικίλους τρόπους. Η βιοδραστική περιοχή, το τμήμα του λευκόχρυσου, συνδέεται με το DNA μέσω ένταξης και η χρωμοφόρος περιοχή, το τμήμα του ρουθηνίου, μπορεί να προκαλεί φωτοδιάσπαση των φωσφοροδιεστρικών δεσμών. Τέτοια σύμπλοκα είναι τα [(try)RuCl(μ-dpp)PtCl<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>] (46), [(MePhtry)RuCl(μ-dpp)PtCl<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>] (47) και [(<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>try)RuCl(μ-dpp)PtCl<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>] (48) (Εικόνα 1.26.). Επίσης το σύμπλοκο (46) έχει δείξει να δεσμεύεται ταχύτερα σε πλασμιδιακό DNA σε σχέση με το cisplatin [116].



**Εικόνα 1.26.** Σχηματική αναπαράσταση μικτών μεταλλικών συμπλόκων Ru-Pt της μορφής TL-LA-BL-BAS.

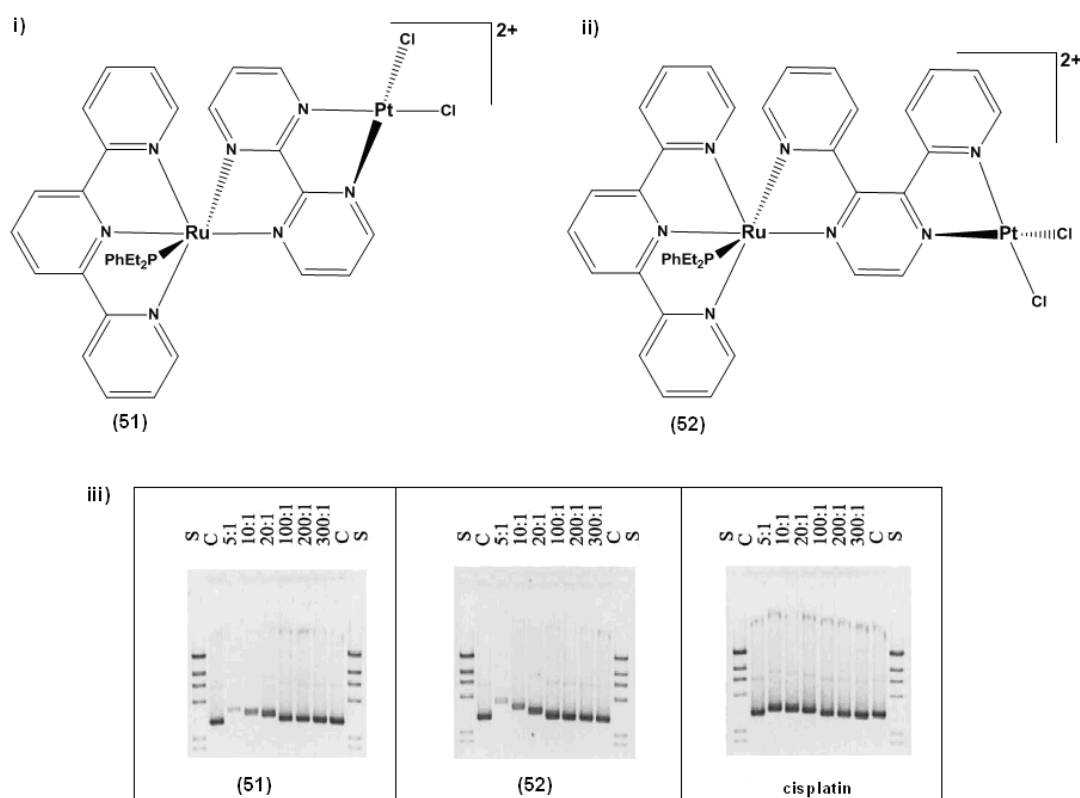
Μια ακόμη μελέτη έδειξε ότι τα σύμπλοκα αυτής της σειράς έχουν μεγαλύτερη διαλυτότητα στο νερό καθώς και αυξημένη ηλεκτροστατική έλξη προς το DNA σε σύγκριση με το cisplatin, το οποίο οφείλεται στο θετικό φορτίο που φέρει το ρουθίνιο [116]. Ένα ανάλογο σύμπλοκο είναι το [(try)Ru(μ-qrg)Pt(en)Cl](NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (49), όπου qrg = 4'-πυριδυλο-2,2':6',2''-τερπυριδίνη. Ο γεφυρωτικός υποκαταστάτης qrg μπορεί να επηρεάσει την δέσμευση του συμπλόκου στο DNA λόγω του εκτεταμένου αρωματικού συστήματός του. Επίσης το τμήμα του λευκόχρυσου μπορεί να αλληλεπιδράσει με το DNA μόνο μέσω ένταξης έπειτα από αντικατάσταση του Cl. Παρόλα αυτά το συγκεκριμένο διμεταλλικό σύμπλοκο δεν εμφάνισε σημαντική κυτταροτοξικότητα έναντι επιλεγμένων καρκινικών σειρών [108]. Παρόμοιας μορφής σύμπλοκο είναι το [(bry)<sub>2</sub>Ru(μ-drb)PtCl<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (50), όπου drb = 2,3-δισ (2-πυριδυλο)βενζοκινόξαλίνη (Εικόνα 1.27.), το οποίο σχεδιασθήκε ώστε να μελετηθεί ο τρόπος με τον οποίον συνδέεται στο DNA και πιο συγκεκριμένα να διερευνηθεί η πιθανότητα

αλληλεπίδρασης μέσω του γεφυρωτικού υποκαταστάτη με παρεμβολή ή μέσω του Pt με δεσμούς ένταξης. Το σύμπλοκο αυτό τελικά αποδείχθηκε ότι σχηματίζει διασταυρούμενους δεσμούς με το DNA μέσω του τμήματος cis-PtCl<sub>2</sub> και μάλιστα σε ποσοστό μεγαλύτερο από εκείνους που σχηματίζει το cisplatin [117].



**Εικόνα 1.27.** Σχηματική απεικόνιση του συμπλόκου  $[(bpy)_2Ru(\mu-drb)PtCl_2]^{2+}$ .

Κατά την ηλεκτροφόρηση του προϊόντος προσθήκης DNA-σύμπλοκο, παρατηρήθηκε ότι αυτό κινείται βραδύτερα. Η μειωμένη κινητικότητα του οφείλεται στη συνολική μείωση του αρνητικού φορτίου του κατά την πρόσδεση του θετικά φορτισμένου κατιονικού συμπλόκου καθώς και στο αυξημένο μέγεθος του [118]. Το σύμπλοκο (50), μαζί με ένα ανάλογο του οσμίου, χρησιμοποιήθηκε ως ο κορμός για την παρασκευή πανομοιότυπων συμπλόκων για την ανίχνευση της επίδρασης, τόσο του τερματικού υποκαταστάτη που συνδέεται στο ρουθίνιο όσο και του γεφυρωτικού υποκαταστάτη που ενώνει τα δυο μεταλλικά κέντρα καθώς επίσης και στη μελέτη των χαρακτηριστικών της δέσμησης αυτών των συμπλόκων με το DNA [118]. Τέτοια σύμπλοκα είναι τα:  $[(trp)Ru(PEt_2Ph)(BL)PtCl_2]^{2+}$ , όπου BL = brm (51) ή drp (52) (Εικόνα 1.28.), τα οποία φέρουν ως τερματικό υποκαταστάτη μια τερπυριδίνη, με αποτέλεσμα να αίρεται το οπτικά ενεργό κέντρο του ρουθηνίου, και ως έκτον υποκαταστάτη την PEt<sub>2</sub>Ph (δισαιθυλοφαινυλοφωσφίνη) [119].

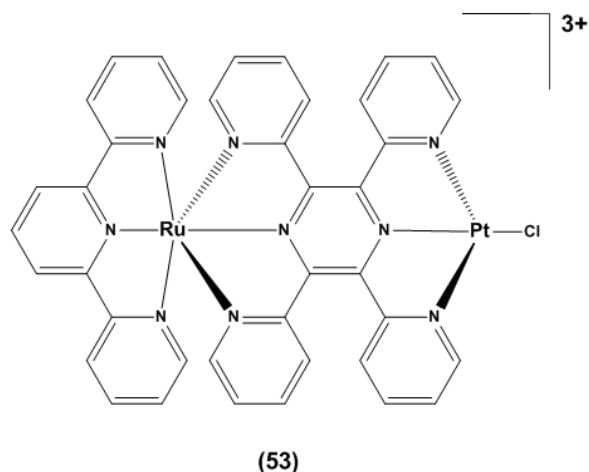


**Εικόνα 1.28.** Απεικόνιση των διμεταλλικών συμπλόκων i)  $[(\text{try})\text{Ru}(\text{PEt}_2\text{Ph})(\mu\text{-brpm})\text{PtCl}_2](\text{PF}_6)_2$  (50), ii)  $[(\text{try})\text{Ru}(\text{PEt}_2\text{Ph})(\mu\text{-drp})\text{PtCl}_2](\text{PF}_6)_2$  (51) και iii) Μελέτη δέσμευσης του γραμμικού πλασμιδιακού *ρBluescript* DNA και των συμπλόκων με ηλεκτροφόρηση πηκτωμάτων αγαρόζης. Η λωρίδα S περιέχει πρότυπα μοριακά βάρη: 23, 9.4, 6.6, 4.4, 2.3 και 2.0 kb. Η λωρίδα C περιέχει μη δεσμευμένο DNA. Οι άλλες λωρίδες φέρουν, σε διάφορες αναλογίες, μίγμα ζεύγων βάσεων – συμπλόκου. Οι αναλογίες αυτές κυμαίνονται από 5:1 έως 300:1 και η κάθε λωρίδα περιέχει 100 ng πλασμιδιακού DNA.

Τα παραπάνω σύμπλοκα μειώνουν την κινητικότητα του DNA, σε πηκτώματα αγαρόζης κατά την ηλεκτροφόρηση, υποδεικνύοντας έτσι την δέσμευση τους με το DNA μέσω δεσμών ένταξης. Η μείωση στην κινητικότητα του DNA είναι μεγαλύτερη σε υψηλότερες αναλογίες [br]:[mc] (br = base pairs (ζεύγος βάσης) mc = metal complex (σύμπλοκο) και μεγαλύτερη από αυτή του cisplatin. Επίσης παρατηρήθηκε κορεσμός στη δέσμευση του συμπλόκου στο DNA, καθώς δεν υπήρξε αξιοσημείωτη διαφορά στην κινητικότητα του DNA σε αναλογίες υψηλότερες από αυτές των 100:1 (Εικόνα 1.28.) [120].

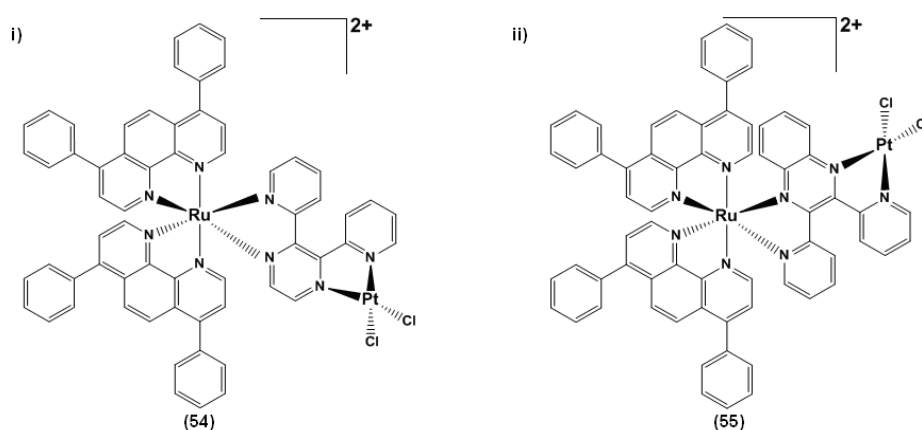
Αμφότερα τα σύμπλοκα (50) και (51) δείχνουν να μειώνουν τον ρυθμό μετανάστευσης του DNA, όσο μειώνεται η αναλογία [br]:[mc]. Μάλιστα το σύμπλοκο, που φέρει ως γεφυρωτικό υποκατάσταση το drp, έχει μεγαλύτερη επίδραση στην μετανάστευση του DNA από το σύμπλοκο που φέρει ως γεφυρωτικό υποκατάσταση το brpm. [120]. Άλλο ένα ανάλογο σύμπλοκο είναι το διμεταλλικό σύμπλοκο  $[(\text{try})\text{Ru}(\text{trpz})\text{PtCl}](\text{PF}_6)_3$  (53) (Εικόνα 1.29.), το οποίο

φέρει τριδοντικό γεφυρωτικό υποκαταστάτη. Το σύμπλοκο αυτό προκάλεσε εκτεταμένο ξετύλιγμα του DNA σε σχέση με το cisplatin. Με την αύξηση της θερμοκρασίας παρατηρήθηκε ενίσχυση της αποέλιξης και μάλιστα η εξάρτηση της αλληλεπίδρασης από την θερμοκρασίας είναι διαφορετική από εκείνη του cisplatin. [121].



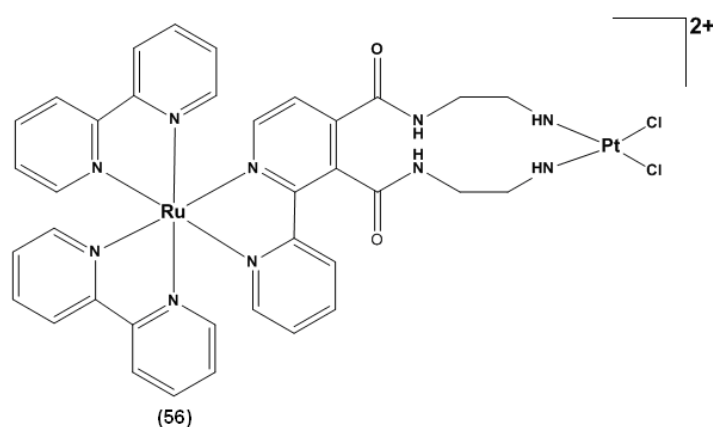
**Εικόνα 1.29.** Σχηματική απεικόνιση του  $[(trpy)Ru(tppz)PtCl](PF_6)_3$ .

Επίσης σε αυτή την κατηγορία ανήκουν και τα σύμπλοκα  $[(Ph_2rhen)_2Ru(\mu-drr)PtCl_2]Cl_2$  (54) και  $[(Ph_2rhen)_2Ru(\mu-drr)PtCl_2]Cl_2$  (55), όπου  $Ph_2rhen = 4,7$ -διφαινυλο-1,10 φαινανθρολίνη (Εικόνα 1.30.) [122]. Σε αντίθεση με άλλα σύμπλοκα που φέρουν ως γεφυρωτικό υποκαταστάτη το drr ή το drr, αυτά τα σύμπλοκα είναι ικανά να δεσμευτούν μέσω ένταξης με το DNA και στην συνέχεια, υπό την επίδραση του φωτός, να το διασπούν. Μελέτες ηλεκτροφόρησης πηκτωμάτων αгарόζης των συμπλόκων αυτών, στους 37 °C στο σκοτάδι, με γραμμικό DNA έδειξαν να επιβραδύνουν την κινητικότητα του DNA, με την μεγαλύτερη επιβράδυνση να πραγματοποιείται σε αναλογία  $[br]:[mc]$  20:1. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με αυτό που παρουσιάζει και το cisplatin υπό τις ίδιες συνθήκες γεγονός που υποδηλώνει ότι τα συγκεκριμένα διμεταλλικά σύμπλοκα πρέπει να είναι αξιοσημείωτα. Ακόμη, τα παραπάνω σύμπλοκα, έπειτα από μελέτες φωτόλυσης με πλασμιακό DNA, σημείωσαν σημαντική φωτοδραστικότητα ως μέσα διάσπασης των φωσφοροδιεστερικών δεσμών του DNA σε σχέση με άλλα διμεταλλικά σύμπλοκα Ru(II) - Pt(II) [122].



**Εικόνα 1.30.** Απεικόνιση των συμπλόκων i)  $[(Ph_2phen)_2Ru(\mu-dpp)PtCl_2]Cl_2$  (54), ii)  $[(Ph_2phen)_2Ru(\mu-dpq)PtCl_2]Cl_2$  (55).

Η ερευνητική ομάδα του P. Sakai συνέθεσε το διμεταλλικό σύμπλοκο  $[(bpy)_2Ru\{\mu-bry-[CONH(CH_2)_3NH_2]_2\}PtCl_2]^{2+}$  (56) (Εικόνα 1.31). Στο συγκεκριμένο σύμπλοκο χρησιμοποιήθηκαν ως γεφυρωτικοί υποκαταστάτες αλειφατικές αμίνες ώστε να υπάρχει παρόμοιο περιβάλλον ένταξης όπως με αυτό του cisplatin καθώς και για να διατηρήσουν τις φωτοφυσικές ιδιότητες του  $[Ru(bpy)_3]^{2+}$



**Εικόνα 1.31.** Σχηματική απεικόνιση του συμπλόκου  $[(bpy)_2Ru\{\mu-bry-[CONH-(CH_2)_3NH_2]_2\}PtCl_2]^{2+}$ .

Η ακτινοβολία με φως του διμεταλλικού συμπλόκου (56) στα 470 nm παρουσία πλασμιδιακού DNA pBR322 είχε σαν αποτέλεσμα την διάσπαση του DNA. Αντίθετα η επώαση του στους 37 °C στο σκοτάδι σε αναλογίες 5:1, 10:1, 20:1 και 50:1 [br]:[mc] απουσία φωτός δεν οδήγησαν σε διάσπαση των φωσφοροδιεστερικών δεσμών του DNA [123].





# Κεφάλαιο 2°

## *Πειραματικό Μέρος*



### 2.1. Αντιδραστήρια.

Το τριυδάτο τριχλωριούχο ρουθίνιο(III) ( $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), ήταν καθαρότητας 99% και αγοράστηκε από την εταιρία Fluka. Το τετραχλωρολευκοχρυσικό(II) κάλιο 99,9%, ( $\text{K}_2\text{PtCl}_4$ ) το διχλωριούχο παλλάδιο(II) 99,9% ( $\text{PdCl}_2$ ), ο χαλκός 99,99%, η 2-χλωροδιπυριμιδίνη 98% και το υδροϊώδιο 57% προμηθεύτηκαν από την εταιρία alfa aesar. Η 2-ακετυλοπυριδίνη 99% και το 1,2-διαμινοβενζόλιο 99% αγοράστηκαν από την εταιρία Merck. Το 2,3-διαμινοαφθαλένιο και η 9-μεθυλογουανίνη, καθαρότητας 97% και 98% αντίστοιχα, αγοράστηκαν από την εταιρία Sigma Aldrich. Τα χημικά αντιδραστήρια  $\text{LiCl}$ ,  $\text{KPF}_6$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{MgSO}_4$  και  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ήταν καθαρότητας 99% έως 99,9% και δεν ακολουθήθηκαν άλλες διαδικασίες καθαρισμού. Οι διαλύτες  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  DMF, DMSO,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  που χρησιμοποιήθηκαν ήταν καθαρότητας HPLC (Fluka). Οι δευτεριωμένοι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την λήψη των φασμάτων NMR, DMSO- $d_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ , ακετόνη- $d_6$  και μεθανόλη- $d_4$  ήταν καθαρότητας >99,7% και προμηθεύτηκαν επίσης από την εταιρία Sigma Aldrich. Το δεοξυνουκλεοτίδιο  $d(5'-\text{CGCGCG}-3')$  αγοράστηκε από Eurogentec και καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης ύψους 120 cm και διαμέτρου 2,5 cm. Ο πολυσακχαρίτης που χρησιμοποιήθηκε ως υλικό πλήρωσης, ήταν το Sephadex G-25 και ως μέσο έκλουσης χρησιμοποιήθηκε απεσταγμένο νερό. Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τα κυτταροτοξικά πειράματα ήταν: το MTT {3-(4,5-διμεθυλοθειαζολ-2-υλ)2,5-βρωμιούχο διφαινυλοτετραζόλιο}, το DMEM, το BSA (Αλβουμίνη Βοδινού Ορού) και το PBS (ισότονο ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών) που αγοράστηκαν από την Sigma. Οι χηλικοί υποκαταστάτες 2-(2'-πυριδυλο)κινόξαλίνη (pax) και 2-(2'-πυριδυλο)βενζυλοκινόξαλίνη (pbax) συντέθηκαν με βάση τη βιβλιογραφία [124]. Τα σύμπλοκα  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ ,  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ ,  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{pax})\text{Cl}]\text{PF}_6$ ,  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{pbax})\text{Cl}]\text{PF}_6$ ,  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpy})\text{Cl}]\text{PF}_6$ ,  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pax})\text{Cl}]\text{PF}_6$ ,  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbax})\text{Cl}]\text{PF}_6$  και  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bpy})\text{Cl}]\text{PF}_6$  παρασκευάστηκαν σύμφωνα με τις μεθόδους [125]. Τέλος οι ενώσεις  $\text{cis-Pt}(\text{dmsO})_2\text{Cl}_2$  και  $\text{cis-Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$  παρασκευάστηκαν σύμφωνα με τις μεθόδους [126].

## 2.2. Φυσικές μετρήσεις και μέθοδοι.

### 2.2.1. Φασματοσκοπία NMR.

Για τις μετρήσεις πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) χρησιμοποιήθηκαν όργανα **i)** Bruker Avance 250 με συχνότητα συντονισμού πρωτονίου 250 MHz και άνθρακα 62,5 MHz, **ii)** Bruker Avance 400 με συχνότητα συντονισμού πρωτονίου 400,13 MHz και άνθρακα 100 MHz και **iii)** Bruker Avance 500 με συχνότητα συντονισμού πρωτονίου 500,13 MHz και άνθρακα 125 MHz. Η θερμοκρασία λήψης των φασμάτων NMR ήταν σταθερή στους 298 K. Επίσης λήφθηκαν φάσματα NMR σε θερμοκρασία 283K. Τα φάσματα επεξεργάστηκαν με την βοήθεια του Topspin 1.3 (Bruker Analytik GmbH). Η απόδοση των σημάτων συντονισμού έγινε με την βοήθεια φασμάτων 2 διαστάσεων COSY, TOCSY, NOESY και HMQC. Τα φάσματα NOESY καταγράφηκαν σε χρόνους μίξης 300, 350 και 400 ms. Όλα τα δείγματα NMR παρασκευαστήκαν με προσθήκη 500  $\mu$ L του κατάλληλου διαλύτη σε 1-5 mg, ανάλογα με το μοριακό βάρος, της εκάστοτε ουσίας. Κατά την διαδικασία λήψης των φασμάτων  $^{195}\text{Pt}$  πραγματοποιήθηκαν κατάλληλες αλλαγές στην ευρεία περιοχή συχνοτήτων της probe bbo του οργάνου, ώστε να συμβαδίζει με την συχνότητα συντονισμού του  $^{195}\text{Pt}$ . Η περιοχή που λήφθηκαν τα φάσματα  $^{195}\text{Pt}$  ήταν από 6.500 ppm έως 200 ppm, σε τμήματα των 1.500 ppm.

### 2.2.2. Φασματοσκοπία μάζας.

Τα φάσματα μάζας λήφθηκαν σε φασματόμετρο τύπου Agilent Technology LC/MS Ion-Trap SL ιονισμό Electrospray (ESI), στην οργανολογία οριζόντιων δικτύων φασματοσκοπίας μάζας του Πανεπιστήμιου Ιωαννίνων. Τα δείγματα παρασκευάστηκαν με διαλυτοποίηση της κάθε ουσίας σε 1 mL μεθανόλης. Τα διαλύματα είχαν συγκέντρωση της τάξης  $10^{-6}$  M και η καταγραφή τους έγινε σε θερμοκρασία δωματίου (298 K). Η ανάλυση όλων των φασμάτων μάζας πραγματοποιήθηκε με χρήση του προγράμματος Xcalibur.

### 2.2.3. Φασματοσκοπία Uv-Vis.

Η λήψη των φασμάτων απορρόφησης υπεριώδους-ορατού πραγματοποιήθηκε στο φασματοφωτόμετρο UV-VIS/Specord 205, με κυψελίδες από χαλαζία οπτικής διαδρομής  $b = 1$  cm και διαλύτη  $\text{H}_2\text{O}$  υψηλής καθαρότητας για UV. Η θερμοκρασία λήψης των φασμάτων ήταν 298 K και η περιοχή λήψης τους από 220 έως 900 nm.

### 2.2.4. X-Ray.

Η επίλυση της δομής των μονοκρυστάλλων των συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\eta\chi)\text{Cl}]\text{PF}_6$  και  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta\chi)\text{Cl}]\text{PF}_6$  πραγματοποιήθηκε σε ένα περιθλασίμετρο ακτίνων Χ μονοκρυστάλλων Xcalibur III – Oxford Diffraction σε θερμοκρασία 100 K (Τμήμα Χημείας – Πανεπιστήμιο Κύπρου). Το περιθλασίμετρο αυτό περιέχει CCD ανιχνευτή και ένα μονοχρωμάτορα γραφίτη, ο οποίος χρησιμοποιεί ακτινοβολία MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Η αναγωγή των κρυσταλλογραφικών δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας λογισμικό Crys Alis της Oxford Diffraction. Οι κρυσταλλικές δομές επιλύθηκαν με την βοήθεια του προγράμματος SHELXS-97, ενώ η βελτιστοποίηση των δομών υλοποιήθηκε με το ίδιο πρόγραμμα. Όλα τα άτομα, εκτός των υδρογόνων, εξευγενίστηκαν ανισότροπα, ενώ τα δεσμευμένα στους άνθρακες υδρογόνα εισήχθησαν σε υπολογισμένες θέσεις και αφέθηκαν να οδηγηθούν στα γονικά τους άτομα. Οι γεωμετρικοί / κρυσταλλογραφικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τα προγράμματα PLATON και WINGX. Οι αναπαραστάσεις των δομών πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του προγράμματος Mercury 3.0. Επιλεγμένα κρυσταλλικά δεδομένα των ενώσεων παρουσιάζονται στο παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 2.1.** Επιλεγμένα κρυσταλλικά δεδομένα των συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\eta\chi)\text{Cl}]\text{PF}_6$  και  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta\chi)\text{Cl}]\text{PF}_6$ .

|                                 | $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\eta\chi)\text{Cl}]\text{PF}_6$   | $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta\chi)\text{Cl}]\text{PF}_6$  |
|---------------------------------|---|---|
| Chemical formula                | C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>6</sub> N <sub>3</sub> PRu | C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClF <sub>6</sub> N <sub>2</sub> PRu |
| Formula Mass                    | 566.83  | 621.94  |
| Crystal system                  | triclinic   | monoclinic  |
| Crystal dimensions/mm           | 0.03 x 0.05 x 0.07  | 0.03 x 0.05 x 0.07  |
| a/Å, b/Å, c/Å                   | 8.4370(6), 9.2104(3), 13.9272(5)                                    | 12.6477(9), 13.4349(8), 13.9028(7)                                  |
| a, b, $\gamma$ /deg             | 96.978 105.184(5), 106.223(4)                                       | 90, 94.996(5), 90   |
| Unit cell volume/Å <sup>3</sup> | 980.51(9)   | 2353.4(2)   |
| Temperature/K                   | 100(2)  | 100   |
| Space group                     | P1  | P21/n   |
| Radiation type                  | MoK $\alpha$  | MoK $\alpha$ 0.71073  |
| No. of reflections measured     | 6378  | 11623   |
| No. of independent reflections  | 3441  | 5251  |
| $R_{\text{int}}$                | 0.0254  | 0.051   |
| R, wR2, S                       | 0.0235, 0.0571, 1.065   | 0.0588, 0.1240, 1.01  |

### 2.2.5. Μοριακά Μοντέλα.

Αρχικά οι δομές των συμπλόκων του ρουθηνίου(II) βελτιστοποιήθηκαν με τη βοήθεια του προγράμματος Gaussian09 χρησιμοποιώντας τη DFD μεθοδολογία B3LYP. Η βάση Pople 6-31G[d] χρησιμοποιήθηκε για τα άτομα του υδρογόνου, άνθρακα, οξυγόνου και αζώτου, ενώ

για το άτομο του ρουθηνίου εφαρμόστηκε η βάση LANL2DZ. Η διπλή έλικα του δεοξυνουκλεοτιδίου  $d(5'-CGCGCG-3')_2$  κατασκευάστηκε με το πρόγραμμα Nucgen και την σειρά των προγραμμάτων AMBER12, χρησιμοποιώντας ως πεδίο ισχύος το Cornell ff99 και την τροποποιημένη parmbsc0. Στη συνέχεια το  $d(5'-CGCGCG-3')_2$  και οι δομές των συμπλόκων του ρουθηνίου προετοιμάστηκαν για υπολογισμούς σύνδεσης με τη βοήθεια του AutoDock 4.2, μέσω των εργαλείων AutoDock Tools 1.5.6. Το φορτίο του ρουθηνίου προσδιορίστηκε σε +2, σύμφωνα με τη μέθοδο που ακολουθήθηκε σε μελέτες σύνδεσης άλλων συμπλόκων του ρουθηνίου στη βιβλιογραφία [127]. Το AutoGrid χρησιμοποιήθηκε για την αναπαραγωγή τρισδιάστατων απεικονίσεων. Ο υπολογισμός της ελεύθερης ενέργειας δέσμησης αυτών των πλεγμάτων υλοποιήθηκε με το πρόγραμμα AutoDock, με την βοήθεια μιας ημι-εμπειρικής συνάρτησης της δυναμικής ενέργειας, που περιλαμβάνει όρους για τον υπολογισμό: **i)** των ενεργειών διασποράς/άπωσης, **ii)** δεσμών υδρογόνου, **iii)** ηλεκτροστατικών και **iv)** ενεργειών επιδιάλυψης. Οι διαμορφώσεις των συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  και  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{rbqx})\text{Cl}]\text{Cl}$ , που εξετάστηκαν αναφέρονται στην κατάσταση χαμηλότερης ενέργειας δέσμησης, με εκτιμώμενη ελεύθερη ενέργεια δέσμησης ίση με -5,12 και -6,01 kcal/mol, αντίστοιχα.

### 2.2.6. Προσδιορισμός της σταθεράς υδρόλυσης.

Η υδρόλυση των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N})\text{Cl}]\text{Cl}$  παρακολουθήθηκε με φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  NMR στους 298K. Η παρασκευή των δειγμάτων έγινε με διάλυση συγκεκριμένης ποσότητας των παραπάνω συμπλόκων σε 500  $\mu\text{L}$   $\text{D}_2\text{O}$ . Η τελική συγκέντρωση των διαλυμάτων υπολογίστηκε να είναι 20 mM. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε προσθήκη ενός ισοδύναμου  $\text{AgNO}_3$ , και απομακρύνθηκε ο  $\text{AgCl}$ . Ακολούθησε καταγραφή του φάσματος σε κύκλους των 3-15 min, ανάλογα με το σύμπλοκο, συμπεριλαμβανομένου και του απαιτούμενου χρόνου λήψης του φάσματος. Δεδομένου ότι η αντίδραση υδρόλυσης για κάθε σύμπλοκο ακολουθεί αργή κινητική με βάση την κλίμακα χρόνου του NMR στους 298K, εμφανίζονται νέα σήματα που αντιστοιχούν στο προϊόν της υδρόλυσης. Το ποσοστό του υδρολυμένου προϊόντος (F) υπολογίστηκε, ολοκληρώνοντας επιλεκτικά σήματα από το υδρολυμένο προϊόν ως προς τα αντίστοιχα σήματα της αρχικής ένωσης. Έτσι το ποσοστό του υδρολυμένου ( $r_i$ ) έναντι του αρχικού δίνεται από την εξίσωση:  $F = r_i / (1 + r_i)$ .

Η γραφική παράσταση του % ποσοστού του υδρολυμένου προϊόντος ως προς του χρόνου προσαρμόστηκε με βάση την κινητική εξίσωση ψευδο- πρώτης τάξης:

$A = A_1 - A_2 e^{-kt}$ , όπου  $A_1$  και  $A_2$  είναι η σταθερές που σχετίζεται με τις συγκεντρώσεις του συμπλόκου στην ισορροπία.

### 2.2.7. Προσδιορισμός της $pK_a$ .

Οι μετρήσεις του pH διεξήχθησαν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος χρησιμοποιώντας pH-μετρο Metrohm-913, που είναι εξοπλισμένο με ηλεκτρόδιο  $KNO_3$ . Το ηλεκτρόδιο αυτό είναι κατάλληλο να μετρήσει το pH του κάθε δείγματος απευθείας στο σωληνάκι NMR πριν την λήψη του φάσματος  $^1H$  NMR. Η παρασκευή του δείγματος πραγματοποιήθηκε με την διάλυση των συμπλόκων  $[(\eta^6-cym)Ru(pq\kappa)Cl]Cl$  και  $[(\eta^6-cym)Ru(pbq\kappa)Cl]Cl$  σε  $D_2O$  και την απομάκρυνση των χλωρίων με την απαιτούμενη, κάθε φορά, ποσότητα  $AgNO_3$ . Αφού καταγράφηκε η ένδειξη της τιμής του pH και η λήψη του πρώτου φάσματος  $^1H$  NMR, ακολούθησε η καταγραφή και άλλων φασμάτων  $^1H$  NMR σε διάφορες τιμές pH. Το εύρος των τιμών του pH των υδατικών διαλυμάτων κυμάνθηκε από 2-11, με προσθήκη  $NaOD$  για τιμές  $pH > 7$  ή προσθήκη  $DNO_3$  για τιμές  $pH < 7$ . Να σημειωθεί ότι η επίδραση των ιόντων  $D^+$  δεν λήφθηκε υπόψη. Με δεδομένο ότι η ισορροπία οξέος-βάσης έχει γρήγορη κινητική, στην κλίμακα χρόνου του NMR στους 298K, κατασκευάστηκε το διάγραμμα της χημικής μετατόπισης του  $H_6'$  σε συναρτήση με το pH. Η εξίσωση με την οποία έγινε η προσαρμογή του γραφήματος είναι:  $pH = pK_a + \log_{10}([A^-]/[HA])$  γνωστή και ως Henderson–Hasselbalch. Η κατασκευή του διαγράμματος έγινε με το Origin 5.0. Τέλος οι τιμές του  $pK_a$  υπολογίστηκαν με βάση τη σχέση  $pK_a = 0,929 \times pK_a^* + 0,42$ , όπου  $pK_a^*$  η τιμή της σταθεράς σε διάλυμα  $D_2O$ .

### 2.2.8. Προσδιορισμός της συγκέντρωσης και παρασκευή του δείγματος του ολιγονουκλεοτιδίου $d(5-CGCGCG-3)_2$ .

Το ολιγονουκλεοτίδιο  $d(5-CGCGCG-3)$  είναι ένα αυτο-συμπληρωματικό και η αρίθμηση των βάσεων του γίνεται ως εξής:  $d(5-C1-G2-C3-G4-C5-G6-3)_2$ . Η ποσότητα του ολιγονουκλεοτιδίου υπολογίστηκε αρχικά με ζύγιση και στην συνέχεια προσδιορίστηκε, βάση της απορρόφησης του στην περιοχή του υπεριώδους (260 nm), σύμφωνα με την σχέση  $C_{oligo} = A_{260}/\epsilon_{oligo} \cdot l$  όπου  $C_{oligo}$  είναι η συγκέντρωση του ολιγονουκλεοτιδίου σε  $\mu g/mL$ ,  $A_{260}$  είναι η απορρόφηση στα 260 nm και  $\epsilon_{oligo}$  είναι ο ειδικός συντελεστής μοριακής απορρόφησης σε  $(\mu g/mL)^{-1}cm^{-1}$  και ισούνται με 11400. Η απόδοση των ταινιών στα φάσματα  $^1H$  NMR, έγινε με την βοήθεια φασμάτων δυο διαστάσεων COSY, TOSCY και NOESY. Η λήψη των φασμάτων έγινε σε θερμοκρασία ίση με 298 K. Ποσότητα ολιγονουκλεοτιδίου διαλυτοποιήθηκε σε προπαρασκευασθέν διάλυμα που περιείχε  $H_2O/D_2O$  σε αναλογία 9:1, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 100 mM ( $pH = 7$ ) και 50 mM NaCl. Αξίζει να σημειωθεί ότι το παραπάνω διάλυμα περιείχε  $H_2O$  ώστε να πραγματοποιηθεί και η απόδοση των ίμινων και άμινων πρωτονίων του ολιγονουκλεοτιδίου. Τα υδρογόνα αυτά είναι ανταλλάξιμα με το δευτέριο και έτσι αν βάζαμε μόνο  $D_2O$  δεν θα μπορούσαν να δώσουν σήμα στο NMR. Η τελική συγκέντρωση του ολιγονουκλεοτιδίου υπολογίστηκε 5 mM.

### 2.2.9. Τιτλοδότηση του όλιγονουκλεοτιδίου d(5-CGCGCG-3)<sub>2</sub> με τα σύμπλοκα [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(ρqχ)Cl]Cl και [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(ρβqχ)Cl]Cl.

Η αλληλεπίδραση των συμπλόκων με DNA μελετήθηκε με φασματοσκοπία <sup>1</sup>H NMR. Οι λήψεις των φασμάτων έγινε στις θερμοκρασίες 298 K και 283 K. Σε διάλυμα [H<sub>2</sub>O/D<sub>2</sub>O αναλογίας 9:1, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 100 mM (pH = 7) και 50 mM NaCl] που περιέχει 5 mM από το όλιγονουκλεοτίδιο προστίθενται σε αναλογία 1:1 αντίστοιχο διάλυμα του συμπλόκου. Έπειτα από ανάδευση και την πάροδο 24 h λήφθηκαν φάσματα: <sup>1</sup>HNMR, COSY, TOSCY και NOESY. Το ίδιο επαναλήφθηκε και για αναλογίες νουκλεοτιδίου/συμπλόκου 1:2, 1:3 και 1:6.

### 2.2.10. Κυτταροτοξικά πειράματα.

Για τον προσδιορισμό της βιωσιμότητας των κυττάρων και της κυτταροτοξικότητας των ενώσεων του τύπου: [(η<sup>6</sup>-arene)Ru(N-N')Cl]Cl, όπου η<sup>6</sup>-arene βενζόλιο ή p-κουμένιο και N-N' ρqχ ή ρβqχ, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος προσδιορισμού MTT, με το φασματοφωτόμετρο Multiskan Spectrum της Thermo Scientific στο εργαστήριο φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Ο έλεγχος της βιωσιμότητας όλων των τύπων των κυττάρων (νεοπλασματικών και φυσιολογικών κυτταρικών σειρών) έγινε σε 96 μικροκυψελίδες πολλαπλών πλακών, με χωρητικότητα 200 μL ανά μικροκυψελίδα. Οι χρησιμοποιούμενες κυτταρικές σειρές ήταν οι εξής: **(α)** του λειομυοσαρκώματος (LMS) των ποντικών Wistar, **(β)** του καρκίνου του πνεύμονα (MCF-7), **(γ)** του ανθρωπινού οστεοσαρκώματος (U2OS), **(δ)** της λευχαιμίας (K562) και **(ε)** φυσιολογικοί ινοβλάστες από ανθρώπινους εμβρυϊκούς πνεύμονες (MRC-5). Όλοι οι τύποι των κυττάρων καλλιεργήθηκαν σε μικροκυψελίδες πολλαπλών πλακών (5000 κύτταρα σε 100 μL DMEM για κάθε μικροκυψελίδα) και στη συνέχεια επώαστηκαν για 24 ώρες στους 310 K, σε συνθήκες 95% O<sub>2</sub> και 5% CO<sub>2</sub>. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα οι ενώσεις προστέθηκαν σε διάφορες συγκεντρώσεις για να καθοριστεί η τιμή του IC<sub>50</sub>. Για τον ποσοτικό υπολογισμό της κυτταροτοξικής δραστηριότητας των συμπλόκων σε φυσιολογικές και νεοπλασματικές κυτταρικές γραμμές, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος προσδιορισμού MTT. Η μέθοδος βασίζεται στην ιδιότητα των ζωντανών κυττάρων να προκαλούν μείωση του παράγοντα MTT. Το MTT διαλύθηκε σε PBS (2 mg/mL), και διηθήθηκε. Η μικρή ποσότητα αδιάλυτου υλικού απομακρύνθηκε και το διάλυμα στη συνέχεια αποστειρώθηκε. Μετά από 48 ώρες επώασης των κυττάρων με τα σύμπλοκα, προστέθηκαν 50 μL διαλύματος MTT σε κάθε μικροκυψελίδα και ακολούθησε επώαση για 3 ώρες υπό τις ίδιες συνθήκες. Μετά την επώαση το περιεχόμενο των μικροκυψελίδων απομακρύνθηκε και προστέθηκαν 200 μL DMSO. Το περιεχόμενο των φρεατίων, αφού αναμίχθηκε με προσοχή, μετρήθηκε η οπτική απορρόφηση



του στα 540-570 nm χρησιμοποιώντας φίλτρο των 690 nm. Οι κυτταροτοξικές δοκιμές για κάθε κυτταρική σειρά επαναλήφθηκαν επτά φορές.

### 2.3. Σύνθεση υποκαταστατών και συμπλόκων.

#### 2.3.1. Σύνθεση Υποκαταστατών.

##### 2.3.1.1. Σύνθεση της ο-αμινοβενζαλδεΐδης.

Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε με μικρή τροποποίηση της βιβλιογραφικής μεθόδου [128], στις ποσότητες διαλυτών, ουσιών και τους χρόνους βελτιώνοντας την απόδοση ως εξής: Σε δίλαιμη σφαιρική των 250 mL προστίθενται 1,00 g (6,61 mmol) ο-νιτροβενζαλδεΐδης σε 20 mL αιθανόλης. Το προκύπτον μείγμα αναδεύεται για ένα λεπτό, μέχρι το διάλυμα να γίνει κίτρινο. Στη συνέχεια προστίθενται σε αναλογία 1:3 1,11 g (19,85 mmol) σκόνη Fe και ακολουθεί προσθήκη 7 mL αραιωμένου HCl (0,5 mL π.HCl σε 33 mL H<sub>2</sub>O). Το προκύπτον μείγμα θερμαίνεται στους 78 °C (reflux) σε ατμόσφαιρα N<sub>2</sub> για 1 ώρα. Έπειτα το μείγμα αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου για 35 λεπτά. Μετά την πάροδο του προαναφερόμενου χρονικού διαστήματος το μείγμα αραιώνεται με 100 mL αιθανικού αιθυλεστέρα και προστίθενται 6 g άνυδρου θεικού μαγνησίου. Το μείγμα αναδεύεται για 5 λεπτά και ακολουθεί διήθηση μέσω ηθμού Büchner, το οποίο έχει «πακτωθεί» με celite. Το ίζημα εκπλένεται με αιθανικό αιθυλεστέρα (2 x 10 mL) και το διήθημα εξατμίζεται μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα κίτρινου χρώματος ξηραίνεται υπό κενό για 3 ώρες και χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο στάδιο. Απόδοση 88%.

##### 2.3.1.2. Σύνθεση της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης (ρηη).

Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε με μικρή τροποποίηση της βιβλιογραφικής μεθόδου [128], στις ποσότητες διαλυτών, ουσιών και τους χρόνους βελτιώνοντας την απόδοση ως εξής: Σε σφαιρική φιάλη των 100 mL διαλύονται 808 mg (6,62 mmol) της ο-αμινοβενζαλδεΐδης σε 5 mL αιθανόλης. Έπειτα στο διάλυμα προστίθενται σε αναλογία 1:1, 740 μL (6,62 mmol) 1-(2-πυριδινυλο) αιθανόνη, η οποία έχει διαλυθεί σε 5 mL αιθανόλης, και 5 mL NaOH 1N. Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται στους 78 °C (reflux) για 1 ώρα. Ακολουθεί κατεργασία του διαλύματος με άνθρακα και διήθηση του μίγματος. Το διήθημα κατεργάζεται με ζεστό νερό με αποτέλεσμα το σχηματισμό λευκού ιζήματος. Το ίζημα εκπλένεται και ξηραίνεται υπό κενό πάνω. Απόδοση 75%.

### 2.3.1.3. Σύνθεση της 2-ιωδοπυριμιδίνης.

Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε με μικρή τροποποίηση της βιβλιογραφικής μεθόδου [129], στις ποσότητες διαλυτών, ουσιών και τους χρόνους βελτιώνοντας την απόδοση ως εξής: Σε σφαιρική των 250 mL προστίθενται 4 g (19,4 mmol) 2-χλωροπυριμιδίνης και 15 mL υδροϊωδίου. Το μείγμα αναδεύεται ισχυρά στους 0 °C για 1 ώρα. Το προκύπτον πρασινοκαφέ αιώρημα εξουδετερώνεται γρήγορα στους 0 °C με κορεσμένο υδατικό διάλυμα ανθρακικού καλίου και στη συνέχεια προστίθενται Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> μέχρι το διάλυμα να αποχρωματιστεί. Το υδατικό διάλυμα εκχυλίζεται με διαιθυλεθέρα (5 x 30 mL), ξηραίνεται με προσθήκη θειικού μαγνησίου, διηθείται και το διήθημα εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα. Το προκύπτον υποκίτρινο λάδι διαλύεται στον ελάχιστο απαιτούμενο όγκο εξανίου (5 mL) και κρυσταλλώνεται στους 0 °C. Απόδοση 87%.

### 2.3.1.4. Σύνθεση της 2,2'-διπυριμιδίνης (brpm).

Σε δίκαιμη σφαιρική φιάλη των 50 mL, η οποία περιέχει 14 mL απόλυτου DMF, προστίθενται 3,5 g (17 mmol) 2-ιωδοπυριμιδίνης και 4 g (64 mmol) ενεργοποιημένου Cu. Η ενεργοποίηση της σκόνης χαλκού πραγματοποιήθηκε έπειτα από συνεχείς πλύσεις της σε ηθμό Gooch με **i)** 100 mL μείγματος, ισόποσης αναλογίας, ακετόνης και υδατικού διαλύματος υδροχλωρικού οξέος 37%, **ii)** 100 mL ακετόνης **iii)** 100 mL απεσταγμένου νερού, **iv)** 100 mL 5% υδατικού διαλύματος αμμωνίας, **v)** ποσότητα αιθανόλης ώσπου το μπλε χρώμα του διηθήματος να εξαφανιστεί, **vi)** 100 mL ακετόνης και **vii)** 250 mL διαιθυλαιθέρα. Στο μείγμα παρέχεται αέριο N<sub>2</sub> για 10 λεπτά και στη συνέχεια αντικαθίσταται με σωλήνα CaCl<sub>2</sub>. Το μείγμα θερμαίνεται στους 80 °C με ισχυρή ανάδευση με την θερμοκρασία να κυμαίνεται μεταξύ 80-85 °C. Μετά από 3 ώρες 0,90 g (14,3 mmol) ενεργοποιημένου Cu προστίθενται στο μείγμα. Ακολουθείται ξανά παροχή αερίου N<sub>2</sub> για 10 λεπτά. Το μείγμα αφήνεται ακόμα 3,5 ώρες στην ίδια θερμοκρασία, αφού πρώτα αντικαταστάθηκε η παροχή του N<sub>2</sub> με το σωλήνα CaCl<sub>2</sub>. Μετά την πάροδο των 3,5 ωρών η θερμοκρασία του μείγματος αυξάνεται στους 120-130 °C και η ανάδευση συνεχίζεται για ακόμα 2 ώρες. Στο αιώρημα, αφού ψυχθεί στους 0 °C, προστίθενται προσεκτικά διάλυμα 5,3 g KCN σε 27 mL NH<sub>3</sub> 25%. Το αιώρημα διηθείται και στο στερεό υπόλειμμα επαναλαμβάνεται το ίδιο. Το διήθημα κατεργάζεται με 0,3 g KCN και εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (5 x 75 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO<sub>4</sub>, διηθείται και εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα. Το προκύπτον λάδι διαλύεται σε ακετόνη και καταβυθίζεται με αιθέρα. Το διήθημα αφήνεται σε ποτήρι ζέσεως και μετά την συμπυκνώσή του, επιτυγχάνουμε δημιουργία κρυστάλλων χρώματος πορτοκαλί. Απόδοση 75%.

### 2.3.2. Σύνθεση συμπλόκων.

#### 2.3.2.1. Σύνθεση συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N})\text{Cl}]\text{PF}_6$ .

##### 2.3.2.1.1. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{ρηη})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο( $\eta^6$ -βενζόλιο)(2-(2'-πυριδυλο)-κινολίνη)ρουθίνιο(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 100 mL διαλύονται 30 mg (0,06 mmol)  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-bz})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$  σε 40 mL μείγματος μεθανόλης/ακετονιτριλίου 1:3. Στη συνέχεια στο πρασινοκίτρινο διάλυμα προστίθενται 27,2 mg (0,132 mmol) 2-(2'-πυριδυλο)-κινολίνης (ρηη). Το διάλυμα αφήνεται να αναδεύεται για 24 ώρες. Μετά την πάροδο των 24 ωρών το μείγμα διηθείται και το διήθημα εξατμίζεται μέχρι ξηρού. Το ξηρό υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε 2 mL  $\text{H}_2\text{O}$  και προστίθενται 36 mg (0,2 mmol)  $\text{KPF}_6$ . Αμέσως σχηματίζεται ίζημα καφεκίτρινου χρώματος το οποίο συλλέγεται και εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 80%.

##### 2.3.2.1.2. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο( $\eta^6$ -βενζόλιο)(2,2'-διπυριμιδίνη)ρουθίνιο(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL, που περιέχει 35 mL μείγματος μεθανόλης/ακετονιτριλίου 1:3, προστίθενται 67 mg (0,133 mmol)  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ . Στο προκύπτον πρασινοκίτρινο διάλυμα προστίθενται 44,5 mg (0,293 mmol) 2,2'-διπυριμιδίνης (brm). Το διάλυμα αφήνεται για 24 ώρες, συμπυκνώνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε 5 mL  $\text{H}_2\text{O}$  και ακολουθεί προσθήκη 75 mg (0,400 mmol)  $\text{KPF}_6$ , οπότε και σχηματίζεται σκουρόχρωμο καφέ στερεό, το οποίο συλλέγεται και εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL) μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 75%. Κρύσταλλοι, κίτρινου χρώματος, κατάλληλοι για επίλυση της δομής με περίθλαση ακτίνων-Χ, αναπτύχθηκαν μετά από διάλυση του συμπλόκου σε ακετόνη και την εν συνεχεία αργή διάχυση ατμών διαιθυλαιθέρα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

##### 2.3.2.1.3. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{ρηη})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο( $\eta^6$ -p-κουμένιο)(2-(2'-πυριδυλο)-κινολίνη)ρουθίνιο(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 100 mL, που περιέχει 40 mL μεθανόλης, διαλύονται 30 mg (0,049 mmol)  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ . Στο προκύπτον διάλυμα προστίθενται 22 mg (0,107 mmol) 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης (ρηη). Το διάλυμα αφήνεται να αναδεύεται για 24 ώρες. Μετά την πάροδο του προαναφερθέντος χρονικού διαστήματος πραγματοποιήθηκε διήθηση. Το διήθημα εξατμίζεται μέχρι ξηρού και το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε 2 mL  $\text{H}_2\text{O}$  και

προστίθενται 30 mg (0,16 mmol)  $KPF_6$ . Σχηματίζεται ίζημα κίτρινου χρώματος το οποίο συλλέγεται και εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 85%. Κρύσταλλοι, κόκκινου χρώματος, κατάλληλοι για επίλυση της δομής με περίθλαση ακτίνων-Χ, αναπτύχθηκαν μετά από διάλυση του συμπλόκου σε ακετόνη και την εν συνεχεία αργή διάχυση ατμών διαιθυλαιθέρα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

#### 2.3.2.1.4. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})Ru(\text{brm})Cl]PF_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο( $\eta^6\text{-p-κουμένιο}$ )(2,2'-διπυριμιδίνη)ρουθίνιο(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL διαλύονται 108,6 mg (0,177 mmol)  $[(\eta^6\text{-cym})Ru(\mu\text{-Cl})Cl]_2$  σε 30 mL μεθανόλης. Στο παραπάνω διάλυμα προστίθενται, σε αναλογία, 1:2,2 60,3 mg (0,393 mmol) 2,2'-διπυριμιδίνης (brm). Το διάλυμα αφήνεται για 24 ώρες, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το στερεό που απομένει στην σφαιρική διαλύεται σε 3 mL  $H_2O$  και προστίθενται 100 mg (0,531 mmol)  $KPF_6$ , οπότε και σχηματίζεται ίζημα κίτρινου χρώματος το οποίο συλλέγεται, εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL) μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 80%.

#### 2.3.2.2. Σύνθεση των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arénio})Ru(N\text{-N})(9MeG\text{-}N_7)](PF_6)_2$ .

##### 2.3.2.2.1. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-bz})Ru(\rho\eta\eta)(9MeG\text{-}N_7)](PF_6)_2$ , [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6\text{-βενζόλιο}$ )(2-(2'-πυριδυλο)-κινολίνη)(9-μεθυλογουανίνη)ρουθίνιο(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL διαλύονται 55 mg (0,097 mmol)  $[(\eta^6\text{-bz})Ru(\rho\eta\eta)Cl](PF_6)$  σε 15 mL μείγματος ακετόνης: $H_2O$  αναλογίας 1:1. Στη συνέχεια προστίθενται διάλυμα 1 mL  $H_2O$ , στο οποίο είναι διαλυμένα 14,9 mg (0,088 mmol)  $AgNO_3$ . Το μείγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες στο σκοτάδι. Στην συνέχεια το σχηματιζόμενο αιώρημα ( $AgCl$ ) απομακρύνεται με φυγοκέντρηση και στο προκύπτον διήθημα προστίθενται σε αναλογία 1:3 48 mg (0,29 mmol) 9-μεθυλογουανίνης. Το προκύπτον μείγμα αφήνεται να αντιδράσει, υπό ισχυρή ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 72 ώρες. Μετά την πάροδο των 72 ωρών το διάλυμα εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το στερεό, που προκύπτει επαναδιαλύεται σε 3 mL θερμής ακετόνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους  $-20^\circ C$ , πραγματοποιείται η εμφάνιση μικροκρυσταλλικού καφέ στερεού, το οποίο διηθείται, εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 79%.

### 2.3.2.2.2. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{brm})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ [εξαφθοροφωσφορικό $(\eta^6\text{-βενζόλιο})(2,2'\text{-διπυριμιδίνη})(9\text{-μεθυλογουανίνη})$ ρουθίνιο(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL προστίθενται 10 mL μείγματος ακετόνης:H<sub>2</sub>O αναλογίας 1:1. Στο παραπάνω μείγμα διαλύονται 40 mg (0,077 mmol) του συμπλόκου (2). Το παραπάνω διάλυμα αναμιγνύεται με 1 mL H<sub>2</sub>O, στο οποίο είναι διαλυμένα 12,5 mg (0,074 mmol) AgNO<sub>3</sub>. Το μείγμα, αφού αφεθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24 ώρες, απουσία φωτός, φυγοκεντρείται και στο διήθημα προστίθενται σε αναλογία 1:3 38 mg (0,23 mmol) 9-μεθυλογουανίνης. Το προκύπτον μείγμα αφήνεται να αντιδράσει, υπό ισχυρή ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 72 ώρες. Μετά την πάροδο των 72 ωρών το διάλυμα εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το στερεό, που προκύπτει επαναδιαλύεται σε 2 mL θερμής ακετόνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους -20°C, πραγματοποιείται η εμφάνιση καφεκίτρινου ιζήματος, το οποίο διηθείται, εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 62%.

### 2.3.2.2.3. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{pax})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ [εξαφθοροφωσφορικό $(\eta^6\text{-βενζόλιο})(2\text{-}(2'\text{-πυριδυλο})\text{-κινοξαλίνη})(9\text{-μεθυλογουανίνη})$ ρουθίνιο(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL διαλύονται 45 mg (0,079 mmol) του συμπλόκου (3) σε 15 mL μείγματος ακετόνης:H<sub>2</sub>O αναλογίας 1:1. Στη συνέχεια προστίθενται διάλυμα 1 mL H<sub>2</sub>O, στο οποίο είναι διαλυμένα 12 mg (0,071 mmol) AgNO<sub>3</sub>. Το μείγμα αφήνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24 ώρες στο σκοτάδι. Στην συνέχεια το σχηματιζόμενο αιώρημα απομακρύνεται και στο διήθημα προστίθενται σε αναλογία 1:3 39 mg (0,24 mmol) 9-μεθυλογουανίνης. Το προκύπτον μείγμα αφήνεται να αντιδράσει, υπό ισχυρή ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 72 ώρες. Μετά την πάροδο των 72 ωρών το διάλυμα εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το στερεό, που προκύπτει επαναδιαλύεται σε 4 mL θερμής ακετόνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους -20°C, πραγματοποιείται εμφάνιση στερεού, το οποίο διηθείται, εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό.

### 2.3.2.2.4. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpy})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ [εξαφθοροφωσφορικό $(\eta^6\text{-βενζόλιο})(2,2'\text{-διπυριμιδίνη})(9\text{-μεθυλογουανίνη})$ ρουθίνιο(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL προστίθενται 52 mg (0,1 mmol)  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpy})\text{Cl}]\text{PF}_6$  σε 15 mL ακετόνης:H<sub>2</sub>O αναλογίας 1:1. Στη συνέχεια προστίθενται διάλυμα 1 mL H<sub>2</sub>O, στο οποίο είναι διαλυμένα 15,4 mg (0,09 mmol) AgNO<sub>3</sub>. Το μείγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες στο σκοτάδι. Στην συνέχεια το σχηματιζόμενο αιώρημα (AgCl) απομακρύνεται με φυγοκέντρηση και στο προκύπτον διήθημα προστίθενται σε αναλογία 1:3 50 mg (0,3 mmol) 9-

μεθυλογουανίνης. Το προκύπτον μείγμα αφήνεται να αντιδράσει, υπό ισχυρή ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 72 ώρες. Μετά την πάροδο των 72 ωρών το διάλυμα εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το στερεό, που προκύπτει επαναδιαλύεται σε 3 mL θερμής ακετόνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους  $-20^{\circ}\text{C}$ , πραγματοποιείται η εμφάνιση μικροκρυσταλλικού καφεκίτρινου χρώματος στερεού, το οποίο διηθείται, εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό.

#### **2.3.2.2.5. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta\eta)(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6\text{-p-κουμένιο}$ ) (2-(2'-πυριδυλο)-κινολίνη) (9-μεθυλογουανίνη)] ρουθίνιο(II)].**

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL προστίθενται 20 mg (0,032 mmol)  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta\eta)\text{Cl}]\text{PF}_6$ , τα οποία διαλύονται σε 15 mL  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$  1:1. Έπειτα διαλύονται 5 mg (0,029 mmol)  $\text{AgNO}_3$  σε 1 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , τα οποία ρίχνονται στο παραπάνω διάλυμα. Το μείγμα θερμαίνεται σε θερμοκρασία βρασμού (reflux) για 24 ώρες στο σκοτάδι. Στην συνέχεια το ίζημα του  $\text{AgCl}$  απομακρύνεται και στο διήθημα προστίθενται 16 mg (0.1 mmol) 9-μεθυλογουανίνης. Το προκύπτον πρασινοκίτρινο διάλυμα αφήνεται να αντιδράσει, υπό ισχυρή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 72 ώρες. Κατόπιν το διάλυμα εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το στερεό υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε 3 mL θερμής ακετόνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους  $-20^{\circ}\text{C}$ , εμφανίζεται ίζημα κίτρινου χρώματος, το οποίο διηθείται, εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 68%.

#### **2.3.2.2.6. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brm})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6\text{-p-κουμένιο}$ ) (2,2'-διπυριμιδίνη) (9-μεθυλογουανίνη)] ρουθίνιο(II)].**

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL διαλύονται 25 mg (0,043 mmol)  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]\text{PF}_6$  σε 20 mL  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$  αναλογίας 1:1. Στη συνέχεια προστίθενται διάλυμα 1 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , στο οποίο είναι διαλυμένα 6,57 mg (0,0387 mmol)  $\text{AgNO}_3$ . Το μείγμα θερμαίνεται σε θερμοκρασία βρασμού (reflux) για 24 ώρες στο σκοτάδι. Στην συνέχεια το σχηματιζόμενο αιώρημα απομακρύνεται και στο διήθημα προστίθενται σε αναλογία 1:3 21,3 mg (0,129 mmol) 9-μεθυλογουανίνης. Το προκύπτον μείγμα αφήνεται να αντιδράσει, υπό ισχυρή ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 72 ώρες. Μετά την πάροδο των 72 ωρών το διάλυμα εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το στερεό, που προκύπτει επαναδιαλύεται σε 3 mL θερμής ακετόνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους  $-20^{\circ}\text{C}$ , πραγματοποιείται η εμφάνιση μικροκρυσταλλικού κίτρινου στερεού, το οποίο διηθείται, εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 65%.



### 2.3.2.2.7 Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pax})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6\text{-p-κουμένιο}$ ) (2-(2'-πυριδυλο)-κινόξαλίνη) (9-μεθυλογουανίνη)] ρουθίνιο(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL διαλύονται 63 mg (0,1 mmol)  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pax})\text{Cl}]\text{PF}_6$  σε 20 mL μίγμα διαλυτών MeOH:H<sub>2</sub>O αναλογίας 1:1. Στη συνέχεια προστίθενται διάλυμα 1 mL H<sub>2</sub>O, που περιέχει 15 mg (0,09 mmol) AgNO<sub>3</sub>. Το μίγμα θερμαίνεται σε θερμοκρασία βρασμού (reflux) για 24 ώρες στο σκοτάδι. Στην συνέχεια το μίγμα διηθείται και στο διήθημα προστίθενται 50 mg (0.3 mmol) 9-μεθυλογουανίνης. Το προκύπτον κίτρινο διάλυμα αφήνεται να αντιδράσει, υπό ισχυρή ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 72 ώρες. Στη συνέχεια το διάλυμα εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το στερεό υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε 3 mL θερμής ακετόνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους 7°C, εμφανίζεται μικροκρυσταλλικό πορτοκαλοκόκκινου χρώματος στερεό, το οποίο διηθείται, εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL) και διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL). Απόδοση 85%.

### 2.3.2.2.8. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbax})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6\text{-p-κουμένιο}$ ) (2-(2'-πυριδυλο)-βενζυλκινόξαλίνη) (9-μεθυλογουανίνη)] ρουθίνιο(II)] (16).

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL προστίθενται 68 mg (0,1 mmol)  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbax})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , τα οποία διαλύονται σε 20 mL MeOH:H<sub>2</sub>O 1:1. Έπειτα διαλύονται 15 mg (0,09 mmol) AgNO<sub>3</sub> σε 1 mL H<sub>2</sub>O, τα οποία ρίχνονται στο παραπάνω διάλυμα. Το μείγμα θερμαίνεται σε θερμοκρασία βρασμού (reflux) για 24 ώρες στο σκοτάδι. Στην συνέχεια το ίζημα του AgCl απομακρύνεται και στο διήθημα προστίθενται 50 mg (0.3 mmol) 9-μεθυλογουανίνης. Το προκύπτον καφετί διάλυμα αφήνεται να αντιδράσει, υπό ισχυρή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 72 ώρες. Κατόπιν το διάλυμα εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το στερεό υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε 3 mL θερμής ακετόνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους -20°C, εμφανίζεται μικροκρυσταλλικό στερεό καφεκίτρινου χρώματος στερεό, το οποίο διηθείται, εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 73%.

### 2.3.2.2.9. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bpy})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ [εξαφθοροφωσφορικό ( $\eta^6\text{-p-κουμένιο}$ )(2,2'-διπυριμιδίνη)(9-μεθυλογουανίνη)ρουθίνιο(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL διαλύονται 52 mg (0,1 mmol)  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bpy})\text{Cl}]\text{PF}_6$  σε 15 mL ακετόνης:H<sub>2</sub>O αναλογίας 1:1. Στη συνέχεια προστίθενται διάλυμα 1 mL H<sub>2</sub>O, στο οποίο είναι διαλυμένα 15,4 mg (0,09 mmol) AgNO<sub>3</sub>. Το μείγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες στο σκοτάδι. Στην συνέχεια το σχηματιζόμενο αιώρημα (AgCl) απομακρύνεται με φυγοκέντρηση και στο προκύπτον διήθημα προστίθενται σε αναλογία 1:3 50 mg (0,3 mmol) 9-

μεθυλογουανίνης. Το προκύπτον μείγμα αφήνεται να αντιδράσει, υπό ισχυρή ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 72 ώρες. Μετά την πάροδο των 72 ωρών το διάλυμα εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το στερεό, που προκύπτει επαναδιαλύεται σε 3 mL θερμής ακετόνης. Μετά την ψύξη του διαλύματος στους  $-20^{\circ}\text{C}$ , πραγματοποιείται η εμφάνιση μικροκρυσταλλικού κίτρινου στερεού, το οποίο διηθείται, εκπλένεται με νερό (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό.

### 2.3.2.3. Σύνθεση διμεταλλικών ετεροπυρηνικών συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-αρένιο})\text{Ru}(\text{bpm})(\text{MCl}_2)]\text{PF}_6$ .

#### 2.3.2.3.1. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\text{bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο ( $\eta^6\text{-κουμένιο}$ ) (2,2'-διπυριμιδίνη) ρουθίνιο(II)-διχλωρο λευκόχρυσος(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 100 mL διαλύονται 36,3 mg (0,078 mmol)  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}]\text{Cl}$  σε 20 mL μεθανόλης. Στη συνέχεια προστίθενται σε αναλογία 1:2 65 mg (0,156 mmol)  $\text{Pt}(\text{dmsO})_2\text{Cl}_2$ , τα οποία είναι επίσης διαλυμένα σε 6 mL μεθανόλης. Μετά την πάροδο ~8h παρατηρείται δημιουργία πρασινοκαφέ ιζήματος, ενώ αφήνεται να αντιδράσει σε θερμοκρασία δωματίου για ακόμα 40h. Έπειτα το διάλυμα διηθείται, το στερεό διαλύεται σε 8 mL  $\text{H}_2\text{O}$  και στο προκύπτον διάλυμα προστίθενται 36 mg (0,2 mmol)  $\text{KPF}_6$ . Έτσι καταβυθίζεται καφετί χρώματος στερεό το οποίο διαχωρίζεται με φυγοκέντριση και εκπλένεται με  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 55%.

#### 2.3.2.3.2. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\text{bpm})\text{PdCl}_2]\text{PF}_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο ( $\eta^6\text{-κουμένιο}$ ) (2,2'-διπυριμιδίνη) ρουθίνιο(II)-διχλωρο παλλάδιο(II)].

Σε ποτήρι ζέσεως των 50 mL προστίθενται 38 mg (0,148 mmol)  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ , τα οποία αφήνονται να διαλυθούν σε 25 mL μεθανόλης για 20 min σε θερμοκρασία  $45^{\circ}\text{C}$ . Στη συνέχεια προστίθενται στο παραπάνω διάλυμα, μισό ισοδύναμο, 34,5 mg (0,074 mmol)  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}]\text{Cl}$ , το οποίο είναι διαλυμένο σε 10 mL μεθανόλης. Αμέσως παρατηρήθηκε δημιουργία ιζήματος πορτοκαλί χρώματος. Το μείγμα αφέθηκε σε ανάδευση για 1h, σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα το στερεό συλλέχθηκε με διήθηση και διαλύθηκε σε 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$ . Στο προκύπτον διάλυμα προστέθηκαν 27 mg (0,15 mmol)  $\text{KPF}_6$  και σχηματίστηκε κιτρινοκαφέ στερεό το οποίο διηθείται, εκπλένεται με  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 65%.



### 2.3.2.3.3. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-bz})\text{ClRu}(\text{brpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο $(\eta^6\text{-βενζόλιο})$ (2,2'-διπυριμιδίνη) ρουθίνιο(II)-διχλωρο λευκόχρυσος(II)].

Σε σφαιρική φιάλη των 50 mL προστίθενται 20 mg (0,049 mmol)  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{brpm})\text{Cl}]\text{Cl}$ , τα οποία διαλύονται σε 20 mL μεθανόλης. Στη συνέχεια προστίθενται σε αναλογία 1:2, 41 mg (0,097 mmol)  $\text{Pt}(\text{dmsO})_2\text{Cl}_2$ , τα οποία είναι επίσης διαλυμένα σε 6 mL μεθανόλης. Μετά την πάροδο ~8h παρατηρείται δημιουργία πρασινοκαφέ ιζήματος, ενώ αφήνεται να αντιδράσει σε θερμοκρασία δωματίου για ακόμα 40h. Έπειτα το διάλυμα διηθείται, το στερεό διαλύεται σε 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$  και στο προκύπτον διάλυμα προστίθενται 36 mg (0,2 mmol)  $\text{KPF}_6$ . Έτσι καταβυθίζεται καφετί χρώματος στερεό το οποίο διαχωρίζεται με φυγοκέντριση και εκπλένεται με  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5mL), μεθανόλη (2 x 5mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 60%.

### 2.3.2.3.4. Σύνθεση του $[(\eta^6\text{-bz})\text{ClRu}(\text{brpm})\text{PdCl}_2]\text{PF}_6$ , [εξαφθοροφωσφορικό χλωρο $(\eta^6\text{-βενζόλιο})$ (2,2'-διπυριμιδίνη) ρουθίνιο(II)-διχλωρο παλλάδιο(II)].

Σε ποτήρι ζέσεως των 50 mL διαλύονται σε 10 mL μεθανόλης 27 mg (0,066 mmol)  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{brpm})\text{Cl}]\text{Cl}$ . Στη συνέχεια προστίθενται 34 mg (0,130 mmol)  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ , τα οποία προηγουμένως είχαν αφεθεί να διαλυθούν σε 25 mL μεθανόλης σε θερμοκρασία 45 °C. Αμέσως δημιουργήθηκε καφέ στερεό. Το μείγμα αφέθηκε σε ανάδευση για 1h, σε θερμοκρασία δωματίου. Κατόπιν το ίζημα διηθείται και διαλύεται σε 6 mL  $\text{H}_2\text{O}$ . Στο προκύπτον διάλυμα προστέθηκε 24 mg (0,133 mmol)  $\text{KPF}_6$ , όποτε προκύπτει καφέ στερεό, που διηθείται και εκπλένεται με  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 mL), μεθανόλη (2 x 5 mL), διαιθυλαιθέρα (2 x 5 mL) και ξηραίνεται υπό κενό. Απόδοση 35%.



# Κεφάλαιο 3°

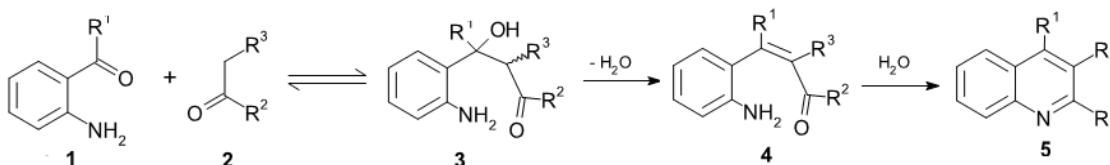
## *Αποτελεσματα Συζήτηση*



### 3.1. Σύνθεση και χαρακτηρισμός των υποκαταστατών.

#### 3.1.1. Σύνθεση των υποκαταστατών.

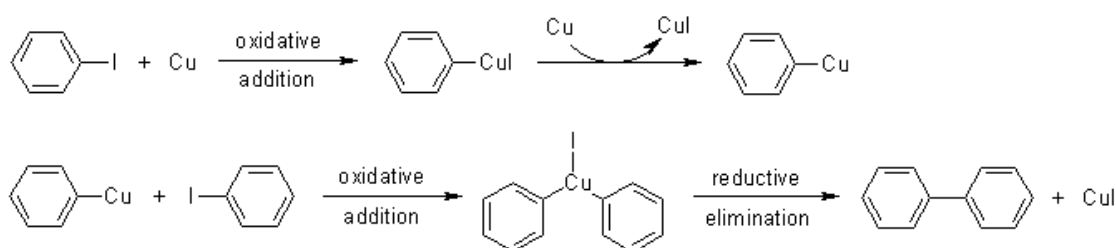
Η σύνθεση της ένωσης ο-αμινοβενζαλδεΐδης πραγματοποιήθηκε ως αρχικό αντιδραστήριο για την παρασκευή της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης. Το αντιδραστήριο πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, διότι με την πάροδο του χρόνου ολιγομερίζεται. Μια πρώτη παρασκευαστική μέθοδος περιλάμβανε αναγωγή της 2-νιτροβενζαλδεΐδης από θεικό σίδηρο (II) [130]. Παρόλα αυτά, σήμερα χρησιμοποιείται η μέθοδος, η οποία περιγράφεται στο κεφάλαιο 2 ως αποδοτικότερη. Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την αναγωγή της 2-νιτροβενζαλδεΐδης αλλά αυτή τη φορά από σκόνη σιδήρου σε συνδυασμό με υδροχλωρικό οξύ. Η εν λόγω διαδικασία είναι πιο απλή και παρέχει καλύτερη απόδοση. Η σύνθεση της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης έγινε έπειτα από αντίδραση ενός ισοδύναμου ο-αμινοβενζαλδεΐδης και ενός ισοδύναμου ακετυλοπυριδίνης σε αιθανόλη, παρουσία μικρής ποσότητας NaOH 1N. Ο μηχανισμός της αντίδρασης, γνωστή και ως αντίδραση Friedländer, απεικονίζεται παρακάτω (Εικόνα 3.1.) και περιλαμβάνει αρχικά το σχηματισμό μιας αλδόλης (**3**) έπειτα από αντίδραση της ένωσης (**1**) με μια κετόνη (**2**). Στη συνέχεια το ενδιάμεσο προϊόν χάνει ένα νερό με αποτέλεσμα να σχηματιστεί μια ακόρεστη καρβονυλική ένωση (**4**). Τέλος με την απώλεια ακόμα ενός μορίου νερού έχουμε το σχηματισμό της επιθυμητής κινολίνης (**5**) [131].



**Εικόνα 3.1.** Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού της αντίδρασης Friedländer.

Για την παρασκευή του γεφυρωτικού υποκατάσταση 2,2'-διπυριμιδίνη χρειάστηκε πρώτα να συνθέσουμε την 2-ιωδοπυριμιδίνη. Η σύνθεσή της πραγματοποιήθηκε έπειτα από αντίδραση της 2-χλωροπυριμιδίνης με περίσσεια υδροϊωδίου και εξουδετέρωση της περίσσειας του HI με ανθρακικό κάλιο. Μετά την απομόνωση της, η 2-ιωδοπυριμιδίνη αντέδρασε με ενεργοποιημένο χαλκό μέσω μιας αντίδρασης οξειδωτικής προσθήκης, ενώ το δεύτερο μόριο 2-ιωδοπυριμιδίνης συζεύχθηκε μέσω μιας νέας αντίδρασης οξειδωτικής προσθήκης για να δώσει τελικά την 2,2'-διπυριμιδίνη. Η σύνθεση του υποκαταστάτη στηρίχτηκε στην αντίδραση Ullmann ή αλλιώς σύζευξη κατά Ullmann, η οποία είναι μια αντίδραση σύζευξης μεταξύ αρυλαλογονιδίων με χαλκό και πήρε το όνομα της από τον Fritz Ullmann [132]. Ο μηχανισμός της αντίδρασης Ullmann, που απεικονίζεται παρακάτω (Εικόνα

3.2.), περιλαμβάνει σύζευξη του αρυλαλογονιδίου με περίσσεια χαλκού σε υψηλές θερμοκρασίες. Η ένωση του χαλκού (I) υφίσταται οξειδωτική προσθήκη με ένα δεύτερο ισοδύναμο αρυλαλογονιδίου, ακολουθεί αναγωγική απόσπαση του ιωδιούχου χαλκού με αποτέλεσμα το σχηματισμό δεσμού μεταξύ των αρυλίων.



**Εικόνα 3.2.** Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού της αντίδρασης Ullmann.

### 3.1.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των υποκαταστατών.

Ο φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των υποκαταστατών που συντέθηκαν έγινε με φασματοσκοπία NMR πρωτονίου, άνθρακα ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR) και φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης με ιονισμό Electrospray (ESI-MS). Οι υποκαταστάτες συντέθηκαν σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [128,129], εν τούτοις για λόγους σύγκρισης έγινε εκ νέου απόδοση των σημάτων συντονισμού τους,  $^1\text{H}$  NMR και  $^{13}\text{C}$  NMR, σε συγκεντρώσεις, διαλύτες και συχνότητες συντονισμού, που χρησιμοποιήθηκαν για τον χαρακτηρισμό των συμπλόκων.

#### 3.1.2.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR των υποκαταστατών.

##### 3.1.2.1.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR της ο-αμινοβενζαλδεΐδης.

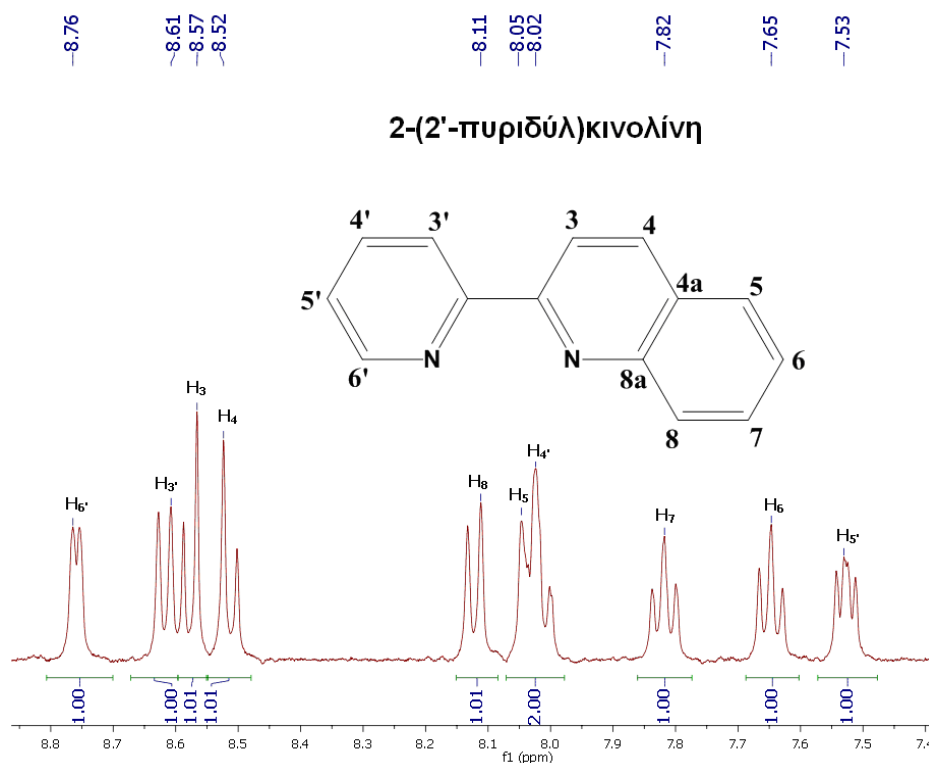
Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ο-αμινοβενζαλδεΐδης σε  $\text{CDCl}_3$  παρατηρούμε έξι σήματα συντονισμού που υποδεικνύουν ότι όλα τα πρωτόνια είναι μη ισοδύναμα (Εικόνα Π.1.). Με βάση το φάσμα δύο διαστάσεων COSY αποδίδουμε τα σήματα συντονισμού του αρωματικού δακτυλίου ενώ μία απλή κορυφή στα 9,87 ppm αποδίδεται στην αλδεΐδομάδα. Επίσης, παρατηρείται μια ευρεία κορυφή στα 6,10 ppm, με ολοκλήρωση 2H η οποία οφείλεται στα πρωτόνια της εξωκυκλικής αμινομάδας. Οι τιμές που βρέθηκαν συμφωνούν με την βιβλιογραφία, με μικρές αποκλίσεις, και δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί [128].

**Πίνακας 3.1.** Τιμές των κορυφών  $^1\text{H}$  NMR, σε ppm, των πρωτονίων της ο-αμινοβενζαλδεΐδης.

| $\text{H}_1$ | $\text{H}_2$ | $\text{H}_3$ | $\text{H}_4$ | $\text{H}_5$ | $\text{H}_6$ |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 9,87(s)      | 6,10(b)      | 6,64(d)      | 7,31(t)      | 6,75(t)      | 7,47(d)      |

### 3.1.2.1.2. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης (ρη).

Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης αποτελείται από δέκα κορυφές που σημαίνει ότι όλα τα πρωτόνια είναι μη ισοδύναμα. Τα σήματα των πρωτονίων των δύο αρωματικών δακτυλίων αποδίδονται με βάση τα φάσματα COSY και TOCSY (Εικόνα Π.2.). Το πιο αποπροστατευμένο πρωτόνιο είναι το  $\text{H}_{6'}$  του πυριδινικού δακτυλίου, με τιμή 8,76 ppm, ενώ το πιο αποπροστατευμένο πρωτόνιο από τον κινολικό είναι το  $\text{H}_3$ . Επίσης ο συντονισμός των πρωτονίων  $\text{H}_6$  και  $\text{H}_7$  διαφέρει κατά 0,17 ppm καθώς το πρώτο δίνει τριπλή κορυφή στα 7,65 ppm ενώ το  $\text{H}_7$  συντονίζεται στα 7,82 ppm. Τέλος το πρωτόνιο  $\text{H}_{5'}$  του πυριδινικού δακτυλίου φαίνεται να είναι πιο προστατευμένο δίνοντας μια τριπλή κορυφή στα 7,53 ppm. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα.



**Εικόνα 3.3.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης, με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO}-d_6$  στους 298 K.

**Πίνακας 3.2.** Τιμές των κορυφών  $^1\text{H}$  NMR, σε ppm, των πρωτονίων της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης.

| $\text{H}_3$ | $\text{H}_4$    | $\text{H}_5$    | $\text{H}_6$    | $\text{H}_7$    |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 8,57(d)      | 8,52(d)         | 8,05(d)         | 7,65(t)         | 7,82(t)         |
| $\text{H}_8$ | $\text{H}_{3'}$ | $\text{H}_{4'}$ | $\text{H}_{5'}$ | $\text{H}_{6'}$ |
| 8,11(d)      | 8,61(d)         | 8,02(t)         | 7,53(t)         | 8,76(d)         |

### 3.1.2.1.3. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR της 2-ιωδοπυριμιδίνης.

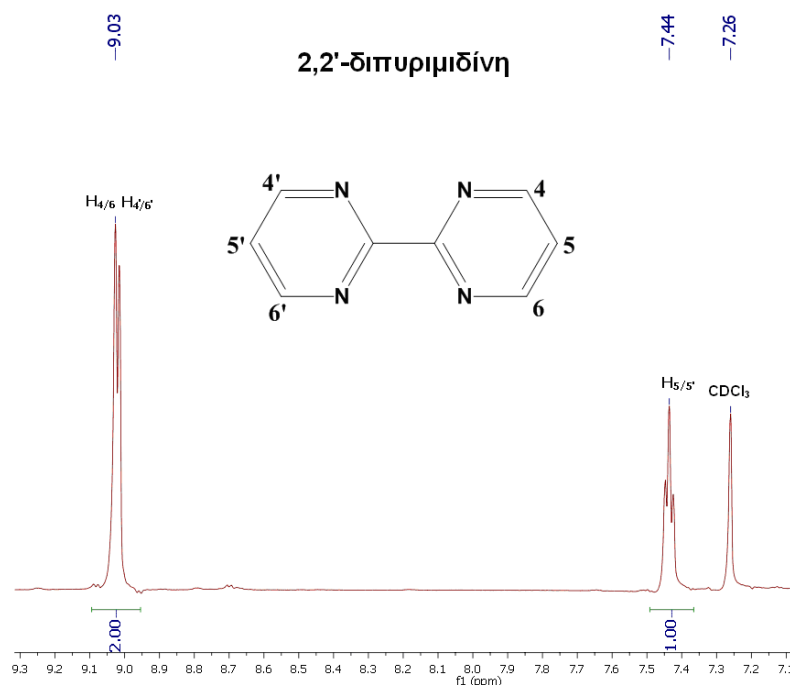
Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της 2-ιωδοπυριμιδίνης, σε  $\text{CDCl}_3$ , αποτελείται από μόλις δύο κορυφές, μια διπλή στα 8,46 ppm και μια τριπλή στα 7,31 ppm (Εικόνα Π.3.). Η παρουσία μόνο δύο σημάτων υποδηλώνει την ύπαρξη δύο χημικώς ισοδύναμων πρωτονίων, καθώς το μόριο του αρυλαλογονιδίου φέρει τρία υδρογόνα. Η διπλή κορυφή αποδίδεται στα πρωτόνια  $\text{H}_4$  και  $\text{H}_6$ , εφόσον το πρωτόνιο  $\text{H}_5$  είναι το μοναδικό γειτονικό τους πρωτόνιο. Ο συντονισμός του έχει ως αποτέλεσμα την ύπαρξη της τριπλής κορυφής με ολοκλήρωση 1H. Οι τιμές που βρέθηκαν συμφωνούν με την βιβλιογραφία και φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί [129].

**Πίνακας 3.3.** Τιμές των κορυφών  $^1\text{H}$  NMR, σε ppm, των πρωτονίων της 2-ιωδοπυριμιδίνης.

| $\text{H}_4$ | $\text{H}_5$ | $\text{H}_6$ |
|--------------|--------------|--------------|
| 8,46(d)      | 7,31(t)      | 8,46(d)      |

### 3.1.2.1.4. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR της 2,2'-διπυριμιδίνης (bpm).

Το μόριο της 2,2' διπυριμιδίνης έχει έξι πρωτόνια ενώ στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της διακρίνουμε μόνο δύο κορυφές, που αποδεικνύει την ύπαρξη περισσότερων από δύο ισοδύναμων πρωτονίων (Εικόνα 3.4.).



**Εικόνα 3.4.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR της 2,2'-διπυριμιδίνης, με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$  στους 298 K.



Με βάση την ολοκλήρωση των δύο κορυφών βρίσκουμε ότι εκείνη στα 9,03 ppm έχει διπλάσια τιμή από εκείνη στα 7,44 ppm, γεγονός που μαρτυρά ότι η διπλή κορυφή αποδίδεται σε τέσσερα πρωτόνια και η τριπλή κορυφή σε δύο. Διπλή κορυφή δίνουν τα πρωτόνια H<sub>4</sub>, H<sub>4'</sub>, H<sub>6</sub> και H<sub>6'</sub> ενώ η τριπλή κορυφή αποδίδεται στα χημικώς ισοδύναμα πρωτόνια H<sub>5</sub> και H<sub>5'</sub>. Επίσης οι κορυφές του φάσματος παρατηρούνται σε μεγαλύτερες τιμές ppm σε σχέση με τις αντίστοιχες κορυφές της 2-ιωδοδιπυριμιδίνης, πράγμα που υποδηλώνει την ύπαρξη διαφορετικού μοριακού περιβάλλοντος. Οι τιμές που βρέθηκαν συμφωνούν με την βιβλιογραφία, με μικρές αποκλίσεις, και φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί [129].

**Πίνακας 3.4.** Τιμές των κορυφών <sup>1</sup>H NMR, σε ppm, των πρωτονίων της 2,2' διπυριμιδίνης.

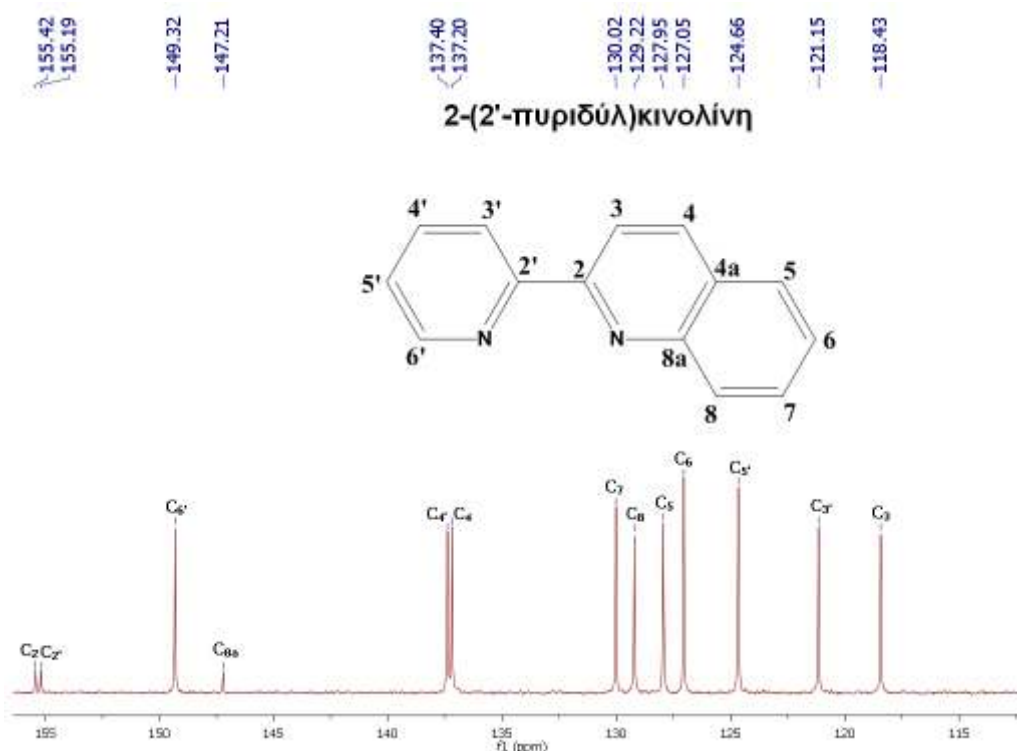
| H <sub>4</sub> | H <sub>5</sub> | H <sub>6</sub> | H <sub>4'</sub> | H <sub>5'</sub> | H <sub>6'</sub> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 9,03(d)        | 7,44(t)        | 9,03(d)        | 9,03(d)         | 7,44(t)         | 9,03(d)         |

### 3.1.2.2. Απόδοση των σημάτων <sup>13</sup>C NMR των υποκαταστατών.

Ο υποκαταστάτης ρρη χαρακτηρίστηκε και με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού <sup>13</sup>C. Στο παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι χημικές μετατοπίσεις των ατόμων άνθρακα τους, που παρατηρούνται στα φάσματα <sup>13</sup>C NMR.

#### 3.1.2.2.1. Απόδοση των σημάτων <sup>13</sup>C NMR της NMR της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης (ρη).

Η παρακάτω εικόνα παρουσιάζει την αρωματική περιοχή του φάσματος <sup>13</sup>C NMR του υποκαταστάτη ρρη, στο οποίο παρατηρούνται δεκατρία σήματα συντονισμού. Τα σήματα των ανθράκων των αρωματικών δακτυλίων αποδίδονται με βάση το φάσμα HSQC (Εικόνα Π.4.). Οι μικρές, ως προς την ένταση, κορυφές οφείλονται στους τεταρτοταγείς άνθρακες C<sub>2</sub>, C<sub>2'</sub> και C<sub>8a</sub>, οι οποίοι συντονίζονται στα 155,42, 155,19 και 147,21 ppm αντίστοιχα. Ο πιο προστατευμένος άνθρακας είναι ο τριτοταγής άνθρακας C<sub>3</sub>, που συντονίζεται στα 188,43 ppm. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα.



**Εικόνα 3.5.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^{13}\text{C}$  NMR της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης, με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO}-d_6$  στους 298 K.

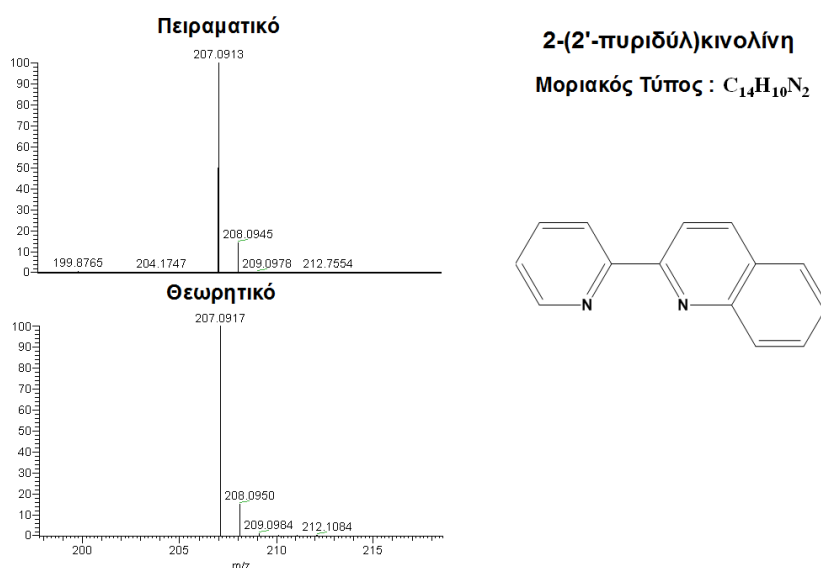
**Πίνακας 3.5.** Τιμές των κορυφών  $^{13}\text{C}$  NMR, σε ppm, των ανθράκων της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης.

|              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| $\text{C}_2$ | $\text{C}_3$    | $\text{C}_4$    | $\text{C}_{4a}$ | $\text{C}_5$    | $\text{C}_6$    | $\text{C}_7$    |
| 155,4        | 118,4           | 137,2           | -               | 127,9           | 127,0           | 130,0           |
| $\text{C}_8$ | $\text{C}_{8a}$ | $\text{C}_{2'}$ | $\text{C}_{3'}$ | $\text{C}_{4'}$ | $\text{C}_{5'}$ | $\text{C}_{6'}$ |
| 129,2        | 147,2           | 155,1           | 121,1           | 137,4           | 124,6           | 149,3           |

### 3.1.2.3. Απόδοση των κορυφών ESI-MS των υποκαταστατών.

#### 3.1.2.3.1. Απόδοση της κορυφής ESI-MS της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης (ρηη).

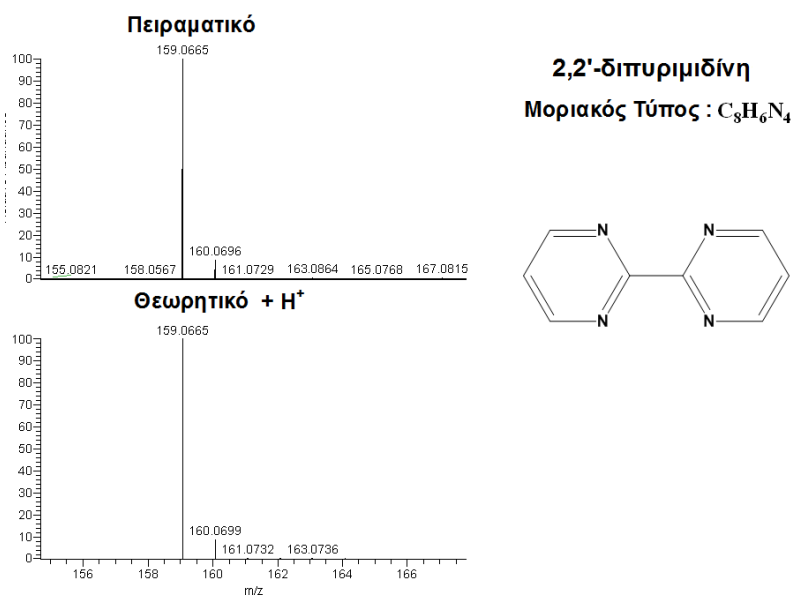
Στο φάσμα μάζας της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης παρατηρείται μια κορυφή με λόγο  $m/z = 207,0913$ . Η τιμή αυτή αντιστοιχεί στο μονοφορτιακό ιόν  $\{\text{ρηη} + \text{H}^+\}^+$ , αφού ταυτίζεται σχεδόν με τη θεωρητική τιμή του μοριακού ιόντος  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2 + \text{H}^+$  (207,0917).



**Εικόνα 3.6.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος ESI-MS της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης.

### 3.1.2.3.2. Απόδοση της κορυφής ESI-MS της 2,2'-διπυριμιδίνης (brm).

Το φάσμα ESI-MS του υποκαταστάτη brm στην θετική περιοχή παρουσιάζει μια κορυφή σε λόγο  $m/z = 159,0665$  που αντιστοιχεί στο μονοφορτιακό ιόν  $\{brm + H^+\}^+$ , καθώς ταυτίζεται με τη θεωρητική τιμή του μοριακού ιόντος  $C_8H_6N_4 + H^+$  (159,0665).

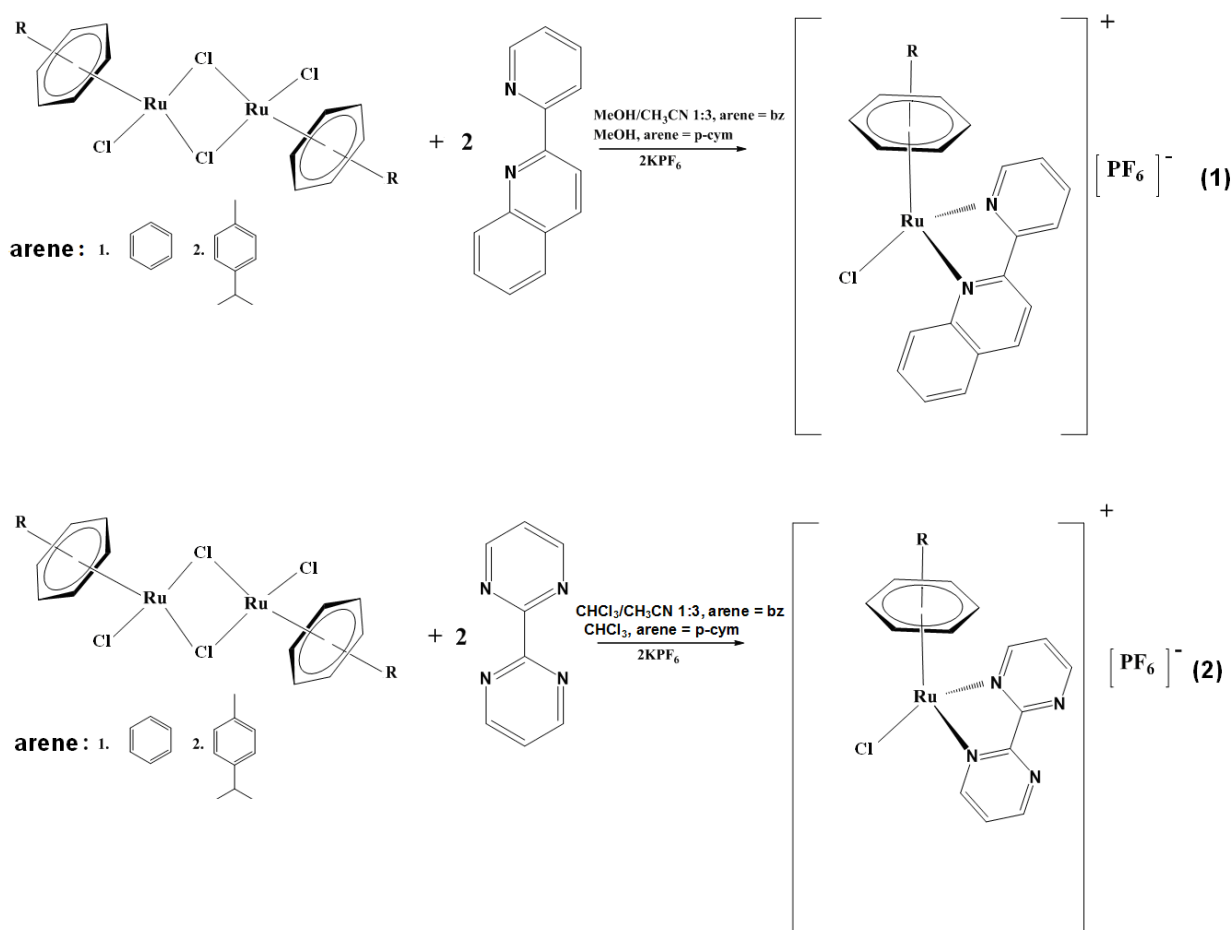


**Εικόνα 3.7.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος ESI-MS της 2,2'-διπυριμιδίνης.

### 3.2. Σύνθεση και χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ (arene: bz ή p-cym και N-N': ρη ή brm).

#### 3.2.1. Σύνθεση των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ (arene: bz ή p-cym και N-N': ρη ή brm).

Τα σύμπλοκα με γενικό τύπο:  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ , συντέθηκαν σε ένα στάδιο, κατά το οποίο το διμερές σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$  αντέδρασε με τον χηλικό υποκαταστάτη N-N' σε αναλογία 1:2,2 σε μείγμα διαλυτών μεθανόλης/ακετονιτριλίου, στο σύμπλοκο με το ρη και σε μείγμα διαλυτών μεθανόλης/χλωροφορμίου στο αντίστοιχο με το brm. Μετά την διάσπαση του διμερούς και την ένταξη του χηλικού υποκαταστάτη λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν με κατάλληλες διαδικασίες. Τα σύμπλοκα του γενικού τύπου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$  συντέθηκαν με όμοιο τρόπο σε ένα στάδιο από το αρχικό διμερές  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$  αλλά σε διαλύτη μεθανόλη. (Εικόνα 3.8.).



Εικόνα 3.8. Απεικόνιση των αντιδράσεων σύνθεσης των συμπλόκων  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .

### 3.2.2. Φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N}-\text{N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .

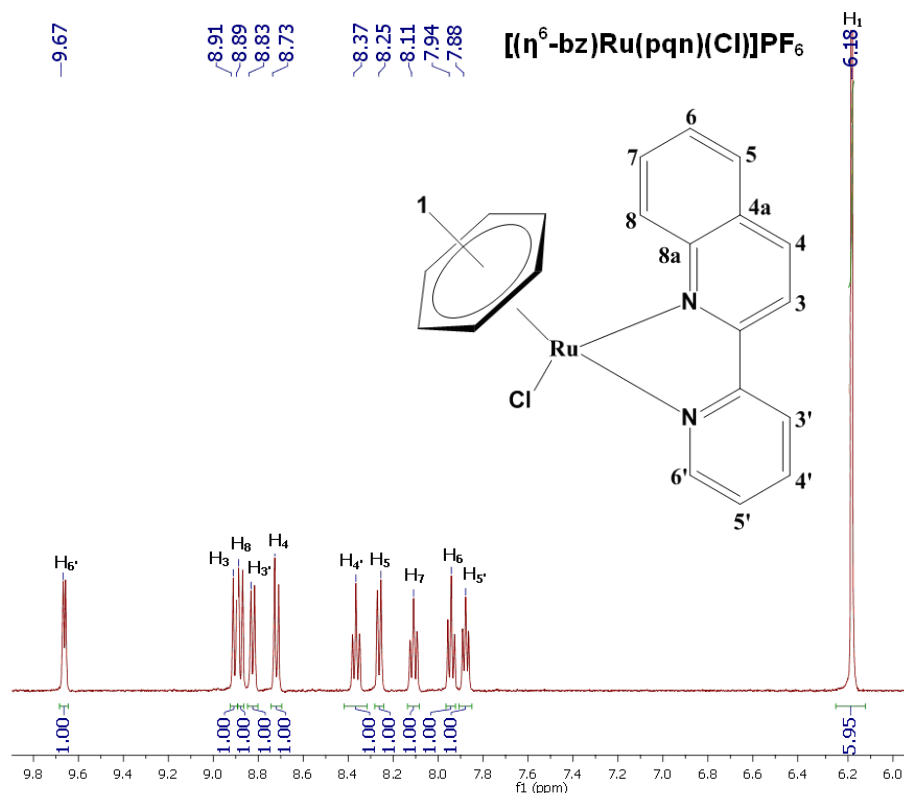
Ο φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N}-\text{N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$  έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου και άνθρακα ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR), με φασματομετρία μάζας με ιονισμό Electrospray (ESI-MS) και με τη μέθοδο περίθλασης ακτίνων Χ για ανάλυση της κρυσταλλικής δομής. Τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR των ενώσεων αυτών λήφθηκαν σε DMSO- $d_6$  και σε acetone- $d_6$ , για να ελεγχθεί αν το DMSO εντάσσεται, αντικαθιστώντας το  $\text{Cl}^-$ . Η ακετόνη είναι γνωστό ότι εντάσσεται πολύ δύσκολα στο Ru. Ωστόσο οι διαφορές των χημικών μετατοπίσεων είναι αμελητέες, γεγονός που αποδεικνύει ότι το DMSO δεν αντικαθιστά το Cl στο μεταλλικό κέντρο του ρουθηνίου. Το σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]\text{PF}_6$  έχει χαρακτηριστεί στην βιβλιογραφία, εν τούτοις για λόγους σύγκρισης έγινε εκ νέου απόδοση των σημάτων συντονισμού του,  $^1\text{H}$  NMR και  $^{13}\text{C}$  NMR, σε συγκεντρώσεις, διαλύτες και συχνότητες συντονισμού, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για τον χαρακτηρισμό και των υπόλοιπων συμπλόκων [133].

#### 3.2.2.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N}-\text{N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .

##### 3.2.2.1.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR των συμπλόκων $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N}-\text{N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{rqn})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**1**) παρατηρούνται έντεκα σήματα συντονισμού (Εικόνα 3.9.). Η απόδοση των κορυφών έγινε με την βοήθεια των φασμάτων COSY και TOSCY (Εικόνα Π.5.). Στην περιοχή από 7,8 – 9,8 ppm διακρίνονται δέκα κορυφές, οι οποίες οφείλονται στα μη ισοδύναμα πρωτόνια του χηλικού υποκαταστάτη rqn. Η μεγαλύτερη μετατόπιση, σε υψηλότερες τιμές ppm, παρατηρήθηκε στην διπλή κορυφή του πρωτονίου  $\text{H}_{6'}$ , όπου στον ελεύθερο υποκαταστάτη βρίσκεται στα 8,76 ppm (Πίνακας 3.2.) ενώ στο σύμπλοκο (**1**) στα 9,67 ppm (+0,91 ppm). Παρόμοια μετατόπιση του πρωτονίου  $\text{H}_{6'}$  παρουσιάζεται και σε αλλά αντίστοιχα σύμπλοκα του ρουθηνίου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{rqx})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**2**) και  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{rbqx})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**3**). Συγκεκριμένα στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR αυτών των συμπλόκων το πρωτόνιο  $\text{H}_{6'}$  έχει επίσης την υψηλότερη μετατόπιση, +0,92 ppm στο σύμπλοκο (**2**) και +0,97 ppm στο σύμπλοκο (**3**) (Εικόνα Π.6., Εικόνα Π.7.), η οποία οφείλεται στη ένταξη του γειτονικού του  $\text{N}_{1'}$  στο ρουθίνιο [125]. Μικρότερης κλίμακας αποπροστασία συναντάμε και στα πρωτόνια  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{4'}$  και  $\text{H}_{5'}$  του πυριδινικού δακτυλίου (0,2-0,35 ppm), η οποία παρατηρείται και σε παρόμοια σύμπλοκα του ρουθηνίου, που διαθέτουν πυριδινικό δακτύλιο, όπως το  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{azry})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (azry = 2-φαινυλαζο-πυριδίνη) [134]. Από τα υπόλοιπα πρωτόνια του συμπλόκου (**1**) σημαντική αποπροστασία (+0,78 ppm) υπάρχει στο πρωτόνιο  $\text{H}_8$  του κινολινικού δακτυλίου. Την ίδια συμπεριφορά παρουσιάζουν και τα υπόλοιπα πρωτόνια του rqn με

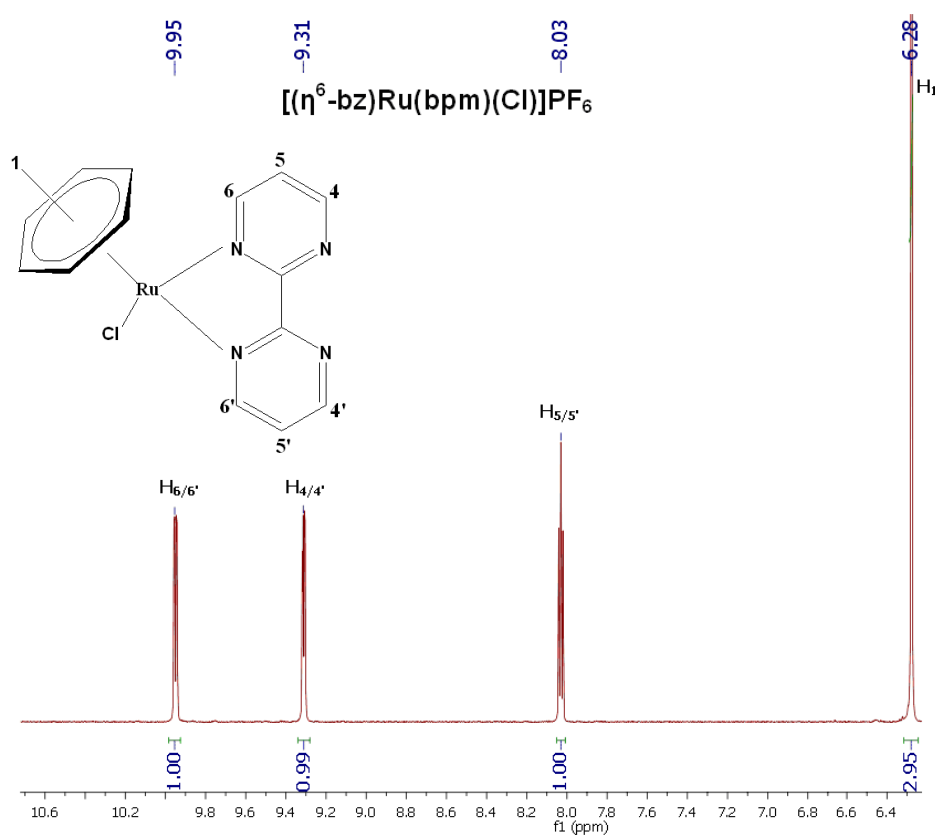
μετατοπίσεις σε χαμηλότερα πεδία, που κυμαίνονται από 0,2 - 0,35 ppm σε σχέση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη. Η αξιοσημείωτη διαφορά, ως προς την μετατόπιση, του πρωτονίου H<sub>8</sub>, συγκριτικά με τα άλλα πρωτόνια, προέρχεται από την ένταξη μέσω του N<sub>1</sub> στο μέταλλο. Σύμφωνα με τις παραπάνω παρατηρήσεις ο υποκαταστάτης rpn δρά διδοντικά μέσω του N<sub>1</sub> και N<sub>1</sub>'.



**Εικόνα 3.9.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος <sup>1</sup>H NMR του συμπλόκου [(η<sup>6</sup>-bz)Ru(pqn)Cl]PF<sub>6</sub>, με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη DMSO-d<sub>6</sub> στους 298 K.

Στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR του συμπλόκου [(η<sup>6</sup>-bz)Ru(bpm)Cl]PF<sub>6</sub> (**4**) διακρίνουμε τέσσερα σήματα συντονισμού, όπως φαίνεται και στην (Εικόνα 3.10.). Τα τρία από αυτά οφείλονται στα έξι, ανά δύο χημικώς ισοδύναμα, πρωτόνια του συμμετρικού υποκαταστάτη 2,2'-διπυριμιδίνη. Σε σύγκριση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη, τα πρωτόνια του συμπλόκου (**4**) μετατοπίζονται σε υψηλότερες τιμές ppm, το εύρος των οποίων κυμαίνεται από 0,25 - 0,95 ppm. Επίσης τα πρωτόνια H<sub>4</sub>, H<sub>4</sub>', H<sub>6</sub> και H<sub>6</sub>' στον ελεύθερο υποκαταστάτη είναι χημικώς ισοδύναμα δίνοντας μια διπλή κορυφή στα 9,03 ppm (Πίνακα 3.4.), ενώ στο σύμπλοκο (**4**) βρέθηκε να δίνουν δύο διπλές κορυφές μία στα 9,31 ppm (H<sub>4</sub>-H<sub>4</sub>') και μία στα 9,95 ppm (H<sub>6</sub>-H<sub>6</sub>'). Αξίζει να σημειωθεί ότι η κορυφή των πρωτονίων H<sub>6</sub>-H<sub>6</sub>' έχει την μεγαλύτερη μετατόπιση. Ίδια συμπεριφορά παρουσιάζεται και στο ανάλογο σύμπλοκο του ρουθηνίου [(η<sup>6</sup>-bz)Ru(bpy)Cl]PF<sub>6</sub> (**5**) με τα πρωτόνια H<sub>6</sub>-H<sub>6</sub>' να μετατοπίζονται κατά + 0,99 ppm [125].

Τέλος και στα δύο σύμπλοκα, **(1)** και **(4)**, τα έξι χημικώς ισοδύναμα, πρωτόνια του βενζολίου δίνουν μια οξεία, μεγάλης έντασης κορυφή. Πιο συγκεκριμένα στο σύμπλοκο **(1)** η κορυφή του βενζολίου βρέθηκε στα 6,18 ppm ενώ στο σύμπλοκο **(4)** παρατηρήθηκε στα 6,28 ppm. Οι κορυφές των πρωτονίων αυτών βρίσκονται σε χαμηλότερες τιμές ppm σε σχέση με το ελεύθερο βενζόλιο, που είναι περίπου στα 7,4 ppm, αλλά σε υψηλότερες τιμές ppm σε σύγκριση με την κορυφή του βενζολίου στο πρόδρομο διμερές σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ , που εμφανίζεται στα 5,96 ppm [125]. Την ίδια συμπεριφορά έχουν όλα τα σύμπλοκα με γενική μορφή  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ , όπως για παράδειγμα το σύμπλοκο  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-bz})(\text{rbim})\text{Cl}]\text{PF}_6$  [135].



**Εικόνα 3.10.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.

Παρατηρώντας προσεκτικά τον παρακάτω πίνακα (Πίνακα 3.6.) μπορούμε να αντιληφθούμε ότι η χημική μετατόπιση των πρωτονίων του βενζολίου σχετίζεται με τη φύση του χηλικού υποκαταστάτη.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις αποδεικνύουν, τόσο την ένταση των υποκαταστατών rpm και bpm στο ρουθίνιο, όσο και την διατήρηση του  $\eta^6$  απτικού δεσμού μεταξύ μετάλλου και αρενίου. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα (Πίνακα 3.6.).

**Πίνακας 3.6.** Τιμές των ταινιών  $^1\text{H}$  NMR, σε ppm, των πρωτονίων των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ , όπου N-N': ρρη (1), ρρη (2), ρρη (3), ρρη (4) και ρρη (5).

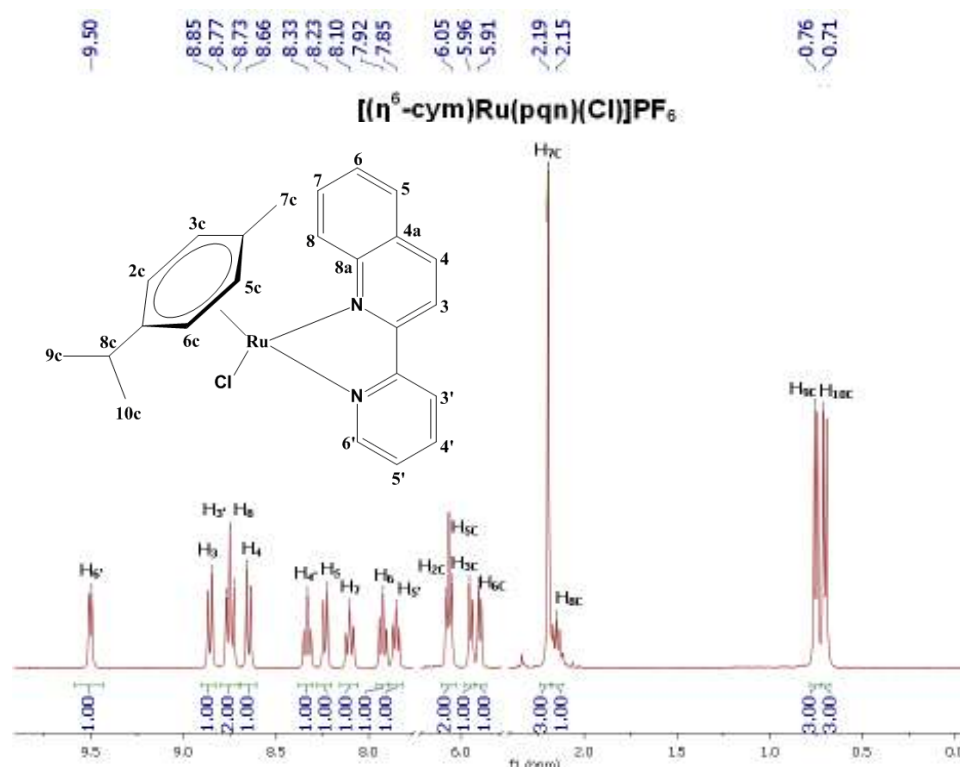
| Σύμπλοκα της μορφής $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ |      |       |       |      |      |  |
|--|------|-------|-------|------|------|--|
| H  | (1)  | (2)   | (3)   | (4)  | (5)  |  |
| H1   | 6,18 | 6,28  | 6,36  | 6,28 | 6,22 |  |
| H3   | 8,91 | 10,09 | 10,05 | -    | 8,63 |  |
| H4   | 8,73 | -     | -     | 9,31 | 8,29 |  |
| H5   | 8,25 | 8,34  | 9,09  | 8,03 | 7,79 |  |
| H6   | 7,94 | 8,21  | 8,43  | 9,95 | 9,63 |  |
| H7   | 8,11 | 8,21  | 7,88  | -    | -    |  |
| H8   | 8,89 | 8,79  | 7,88  | -    | -    |  |
| H9   | -    | -     | 8,76  | -    | -    |  |
| H10  | -    | -     | 9,37  | -    | -    |  |
| H3'  | 8,83 | 9,07  | 9,12  | -    | 8,63 |  |
| H4'  | 8,37 | 8,43  | 8,46  | 9,31 | 8,29 |  |
| H5'  | 7,88 | 7,94  | 7,97  | 8,03 | 7,79 |  |
| H6'  | 9,67 | 9,74  | 9,77  | 9,95 | 9,63 |  |

### 3.2.2.1.2. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR των συμπλόκων $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .

Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\text{ρη})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (6) αποτελείται από δεκαοκτώ σήματα συντονισμού (Εικόνα 3.11.), των οποίων η απόδοση έγινε με την βοήθεια των φασμάτων COSY και TOCSY (Εικόνα Π.8.). Τα δέκα από αυτά οφείλονται στα μη ισοδύναμα πρωτόνια του χηλικού υποκαταστάτη ρρη, ενώ τα εναπομείναντα επτά σήματα οφείλονται στα πρωτόνια του ρ-κουθενίου. Οι κορυφές των πρωτονίων του ρρη, στο σύμπλοκο (6) βρίσκονται μεταξύ των τιμών 7,85 και 9,50 ppm, ενώ στον ελεύθερο υποκαταστάτη οι αντίστοιχες κορυφές παρατηρήθηκαν σε χαμηλότερες τιμές ppm (από 7,50 έως 8,80 ppm). Όπως είναι αναμενόμενο η διπλή κορυφή στα 9,50 ppm, η οποία αντιστοιχεί στο πρωτόνιο H<sub>6'</sub> του πυριδινικού δακτυλίου, έχει την μεγαλύτερη μετατόπιση (+0,74 ppm). Το ίδιο παρατηρείται και στο ανάλογο σύμπλοκο του ρουθενίου με βενζόλιο {σύμπλοκο (1)} και συμβαίνει λόγω της ένταξης του υποκαταστάτη ρρη στο ρουθενίο μέσω του N<sub>1</sub>'. Στο δακτυλίο της κινολίνης τη μεγαλύτερη μετατόπιση (+0,62 ppm) την έχει το πρωτόνιο H<sub>8</sub> το οποίο είναι λογικό εφόσον υπάρχει σύνδεση του N<sub>1</sub> με το μέταλλο. Έξαλλου στο αντίστοιχο σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\text{ρη})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (7), παρατηρείται ανάλογη μετατόπιση (+0,55 ppm) για το H<sub>8</sub> (Εικόνα Π.9.) [125]. Παρόμοια συμπεριφορά βλέπουμε και στα άλλα πρωτόνια του υποκαταστάτη. Για παράδειγμα η τριπλή κορυφή του πιο προστατευμένου πρωτονίου H<sub>5'</sub> μετατοπίζεται σε χαμηλότερα πεδία κατά 0,32



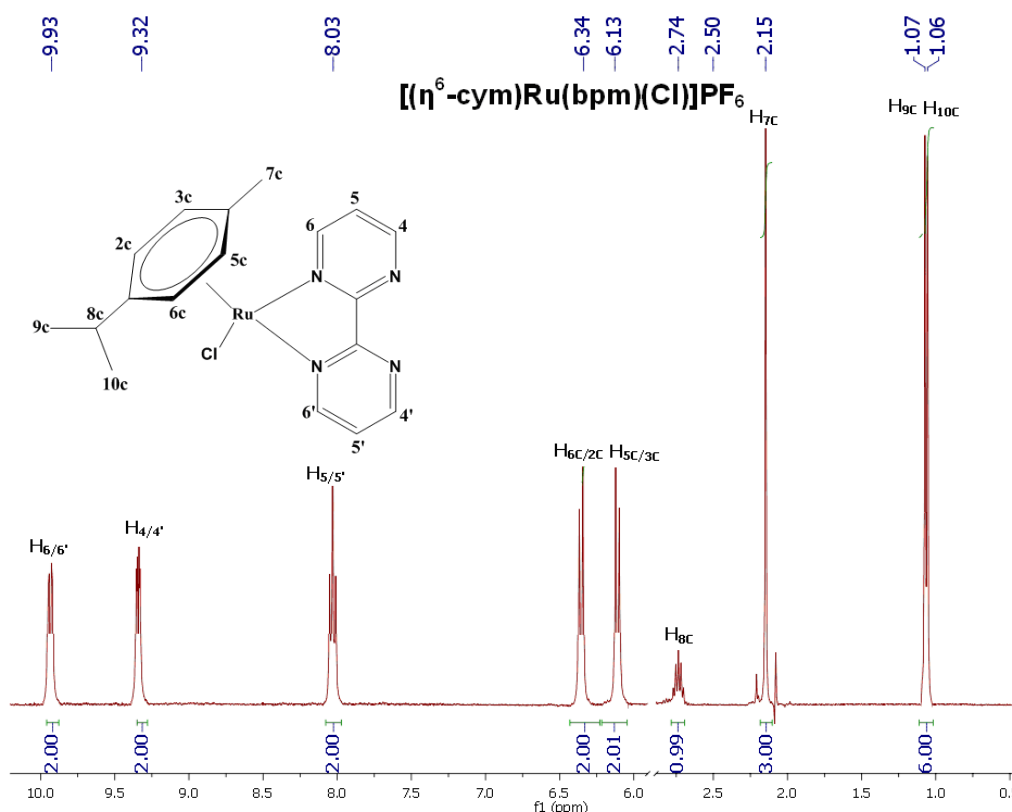
ppm. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετατόπιση σε υψηλότερες τιμές ppm του ίδιου πρωτονίου ( $H_5'$ ) έχουμε και σε άλλα σύμπλοκα του ρουθηνίου με αρένια και ολιγοπυριδινικούς υποκαταστάτες όπως για παράδειγμα στα σύμπλοκα  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{rbq})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**8**) και  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{azrg-OH})\text{Cl}]\text{PF}_6$ . Στα σύμπλοκα αυτά το  $H_5'$  δίνει μια τριπλή κορυφή στα 7,99 ppm (Εικόνα Π.10.) και 7,80 ppm αντίστοιχα, μετατοπισμένα κατά 0,55 ppm και 0,19 ppm σε σύγκριση με τους ελεύθερους υποκαταστάτες rbq και azrg-OH [134].



**Εικόνα 3.11.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{ρη})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K.

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**9**) διακρίνονται δέκα σήματα συντονισμού, εκ των οποίων τα πέντε ανήκουν στην αρωματική περιοχή (6-10 ppm) και τα υπόλοιπα στην περιοχή (0-2,5 ppm). Οι τρεις κορυφές της αρωματικής περιοχής οφείλονται στο συντονισμό των έξι πρωτονίων του συμμετρικού υποκαταστάτη brm. Τη μεγαλύτερη αποπροστασία παρουσίασαν τα ισοδύναμα πρωτόνια  $H_6\text{-}H_{6'}$ , των οποίων η διπλή κορυφή παρατηρείται στα 9,93 ppm λόγω της ένταξης των αζώτων ( $N_1$  και  $N_{1'}$ ) στο ρουθίνιο. Το ίδιο συμβαίνει και στο σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brg})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**10**) [125]. Στο σύμπλοκο (**10**) τα ίδια πρωτόνια ( $H_6\text{-}H_{6'}$ ) δίνουν μια κορυφή στα 9,52 ppm. Ακόμα, όπως αναφέραμε και παραπάνω στο υποκεφάλαιο 3.2.2.1.1. για το σύμπλοκο (**4**), παύει να ισχύει η ισοδυναμία που υπήρχε μεταξύ των πρωτονίων  $H_4\text{-}H_{4'}$  με τα πρωτόνια  $H_6\text{-}H_{6'}$  στον ελεύθερο υποκαταστάτη. Τα

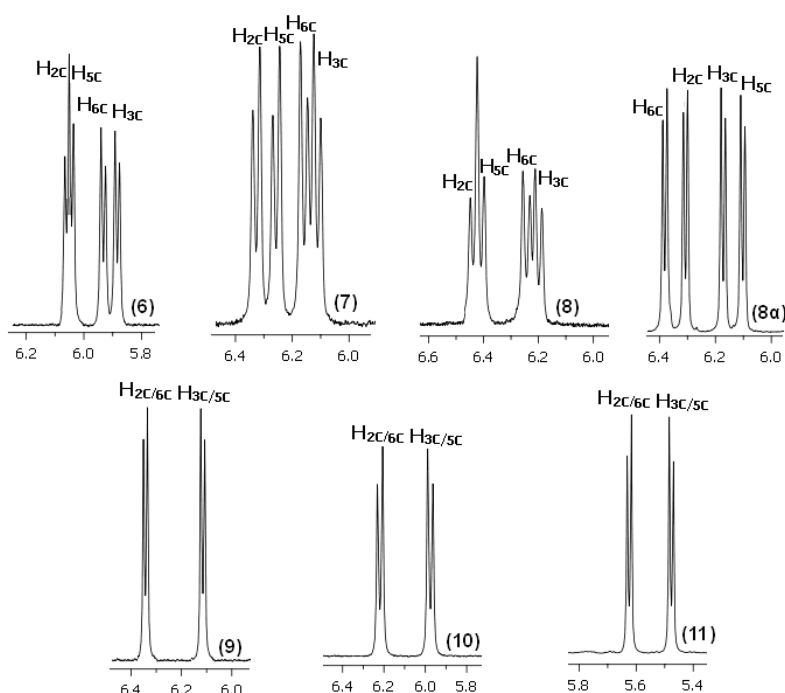
πρωτόνια  $H_4-H_{4'}$  μετατοπίζονται επίσης σε υψηλότερες τιμές ppm. Συγκεκριμένα η διπλή κορυφή αυτών των πρωτονίων από τα 8,46 ppm, στον ελεύθερο υποκαταστάτη (Πίνακα 3.3.), εμφανίζεται στα 9,32 ppm στο σύμπλοκο (9). Ακόμα αξιοσημείωτη μετατόπιση, σε χαμηλότερα πεδία, έχουμε και στα χημικώς ισοδύναμα πρωτόνια  $H_5-H_{5'}$  (+0,59 ppm). Το ίδιο παρατηρείται και στο ανάλογο σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{dra})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , όπου dra = 2,2'-διπυριδυλοαμίνη. Στο σύμπλοκο αυτό τα αντίστοιχα χημικώς ισοδύναμα πρωτόνια, είναι μετατοπισμένα κατά +0,40 ppm [136].



**Εικόνα 3.12.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K.

Στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR των συμπλόκων (6) και (9) εκτός από τις κορυφές των πρωτονίων των εκαστότε υποκαταστατών διακρίνονται και εκείνες των αρωματικών και αλειφατικών πρωτονίων του *p*-κουμενίου. Τα αρωματικά πρωτόνια, και στα δύο σύμπλοκα, δίνουν από μία διπλή κορυφή το καθένα. Γενικά στα σύμπλοκα του ρουθηνίου με *p*-κουμένιο και αρωματικούς N-N' δότες υποκαταστάτες, όπως και είναι και τα σύμπλοκα (6) και (9), οι κορυφές των αρωματικών πρωτονίων του *p*-κουμενίου βρίσκονται συνήθως πάνω από τα 6 ppm. Από την άλλη, σύμπλοκα της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]^+$ , όπου N-N' αλειφατικοί υποκαταστάτες, οι

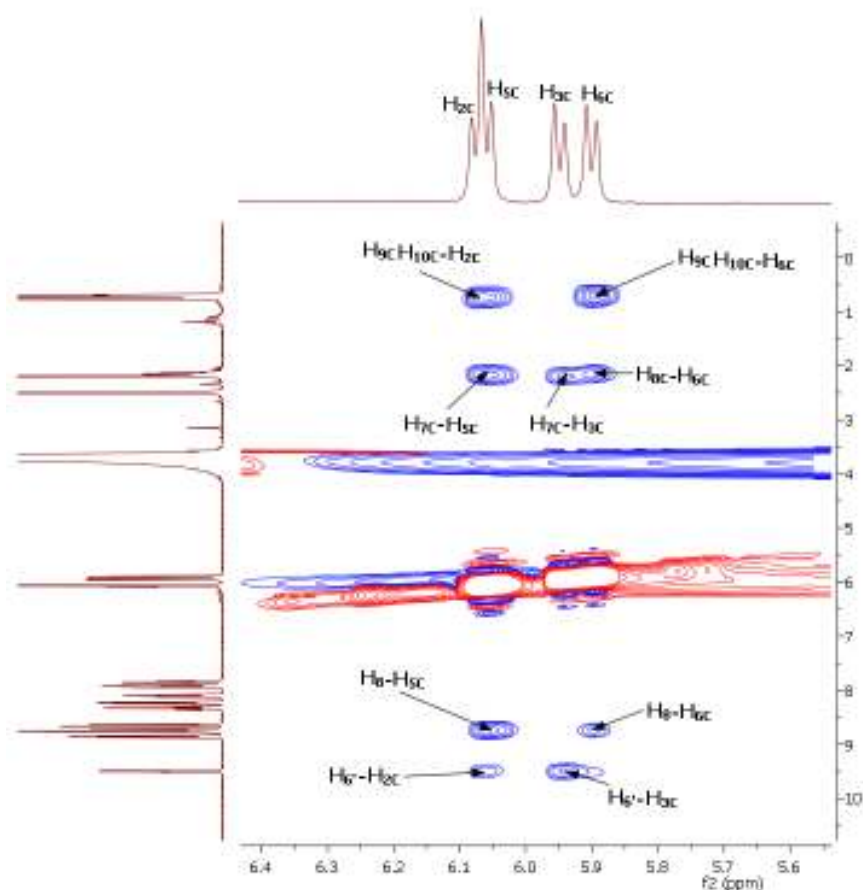
ίδιες κορυφές δεν ξεπερνούν τα 5,7 ppm. Ένα παράδειγμα είναι το  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**11**), στο οποίο οι διπλές κορυφές των πρωτονίων αυτών βρίσκονται στα 5,48 και 5,32 ppm [137]. Ακόμα στα σύμπλοκα με συμμετρικούς υποκαταστάτες, όπως τα σύμπλοκα (**9**), (**10**) και  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{Me}_2\text{dppz})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , τα πρωτόνια  $\text{H}_{2c}$ ,  $\text{H}_{3c}$ ,  $\text{H}_{5c}$  και  $\text{H}_{6c}$  δίνουν δύο διπλές κορυφές, πράγμα που σημαίνει ότι ανά δύο είναι χημικώς ισοδύναμα ( $\text{H}_{2c}$ -  $\text{H}_{6c}$  και  $\text{H}_{3c}$ -  $\text{H}_{5c}$ ). Αντίθετα στα σύμπλοκα (**6**), (**7**), (**8**) και  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{rbim})\text{Cl}]^+$  (**8α**) [135], τα οποία δεν έχουν συμμετρικούς υποκαταστάτες, φαίνεται να αίρεται η ισοδυναμία αυτή και να εμφανίζονται τέσσερις διπλές κορυφές (Εικόνα 3.13.).



**Εικόνα 3.13.** Απεικόνιση των ταινιών των αρωματικών υδρογόνων του *p*-κουμενίου στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR συμπλόκων (**6**), (**7**), (**8**), (**8α**), (**9**), (**10**) και (**11**), με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K.

Η ακριβής απόδοση των αρωματικών πρωτονίων του *p*-κουμενίου του συμπλόκου (**6**) έγινε με την βοήθεια φασματοσκοπίας NOESY (Εικόνα 3.14.). Στο φάσμα αυτό διακρίνονται οκτώ NOE σήματα, τα οποία βρίσκονται σε αντίθετη φάση (αρνητική) από αυτή της διαγωνίου (θετική). Αυτό συμβαίνει καθώς το μοριακό βάρος του συμπλόκου μας δεν ξεπερνά τα 600. Τα πρωτόνια της ισοπρόπυλομάδας δίνουν NOE σήμα με τα πρωτόνια των κορυφών στα 5,90 και 6,08 ppm, δηλαδή με τα  $\text{H}_{2c}$  και  $\text{H}_{6c}$ , που βρίσκονται εκατέρωθεν τους. Επίσης η απλή κορυφή των πρωτονίων της μεθυλομάδας δίνει NOE σήμα με την κορυφή στα 5,95 ppm δηλαδή με το πρωτόνιο  $\text{H}_{3c}$  ή το  $\text{H}_{5c}$ . Ακόμα παρατηρούνται δύο NOE'S ανάμεσα στις κορυφές στα 5,90 και

6,06 ppm με την κορυφή του H<sub>8</sub> του υποκαταστάτη ρη δηλαδή με τα πρωτόνια H<sub>5c</sub> και H<sub>6c</sub>. Αυτά είναι τα μόνα που θα μπορούσαν να δώσουν NOE με το H<sub>8</sub>, καθώς βρίσκονται από την ίδια πλευρά. Άρα η κορυφή στα 6,06 ppm αποδίδεται στο πρωτόνιο H<sub>5c</sub> και η κορυφή στα 5,90 ppm στο πρωτόνιο H<sub>6c</sub>. Τέλος οι κορυφές στα 5,95 και 6,08 ppm οφείλονται στο συντονισμό των πρωτονίων H<sub>3c</sub> και H<sub>2c</sub> αντίστοιχα.



**Εικόνα 3.14.** Απεικόνιση των NOE σημάτων των αρωματικών υδρογόνων του *p*-κουμενίου του συμπλόκου (6), σε διαλύτη DMSO-*d*<sub>6</sub> στους 298 K.

Η μετατόπιση των αρωματικών πρωτονίων του *p*-κουμενίου δείχνει να είναι παρόμοια με εκείνη των πρωτονίων του βενζολίου, δηλαδή οι κορυφές τους βρίσκονται σε υψηλότερες τιμές ppm σε σχέση με εκείνες της αρχικής διμερής ένωσης [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(μ-Cl)Cl]<sub>2</sub>, αλλά σε χαμηλότερες τιμές ppm σε σύγκριση με αυτές του ελεύθερου *p*-κουμενίου. Για παράδειγμα στο σύμπλοκο (9) οι κορυφές των αρωματικών πρωτονίων διακρίνονται στα 6,13 και 6,34 ppm, μετατοπισμένες κατά +0,78 και +0,88 ppm αντίστοιχα από την διμερής ένωση (5,35 ppm και 5,46 ppm) και περίπου κατά -0,97 και -0,76 ppm αντίστοιχα σε σχέση με αυτές του μη ενταγμένου *p*-κουμενίου (7,10 ppm) [124].

Τα υπόλοιπα πρωτόνια του *p*-κουμενίου, στα σύμπλοκα **(6)** και **(9)**, εμφανίζονται στην αλειφατική περιοχή των φασματών  $^1\text{H}$  NMR και συγκεκριμένα στην περιοχή από 0,50 – 3,00 ppm. Τα πρωτόνια της μεθυλομάδας δίνουν μια απλή κορυφή στα 2,19 ppm, στο σύμπλοκο **(6)**, και στα 2,15 ppm στο σύμπλοκο **(9)**. Γενικά η μετατόπιση της κορυφής αυτής είναι πολύ μικρή σε σύγκριση με τα υπόλοιπα πρωτόνια. Για παράδειγμα στο σύμπλοκο **(9)** φαίνεται να μην επηρεάζεται σχεδόν καθόλου, καθώς η μετατοπισή της είναι μόλις -0,03 ppm σε σύγκριση με την αρχική διμερή ένωση, στην οποία διακρίνεται στα 2,16 ppm [124]. Το ίδιο συμβαίνει και σε άλλα παρεμφερή σύμπλοκα του ρουθηνίου όπως στο σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{air})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , {air = 2-(9-ανθρυλ)-1*H*-ιμιδαζο [4,5-*f*] [1,10] φαινανθρολίνη}, όπου η μετακίνηση της ήταν μόλις 0,09 ppm [138]. Αντίθετα τα πρωτόνια των μεθυλομάδων παρουσιάζουν αξιοσημείωτη μετατόπιση, η οποία στο σύμπλοκο **(6)** φτάνει στα -0,56 ppm. Εδώ αξίζει να σημειώσουμε ότι είναι τα μόνο πρωτόνια που δείχνουν να μετατοπίζονται σε υψηλότερα συντονισμού, πιθανόν λόγω της μεταβολής στην αρωματική πυκνότητα του δακτυλίου του *p*-κουμενίου. Τέλος το πρωτόνιο H<sub>8c</sub> δίνει μια χαρακτηριστική επταπλή κορυφή, που βρίσκεται σε χαμηλότερες τιμές ppm στο σύμπλοκο **(6)** και υψηλότερες τιμές ppm στο σύμπλοκο **(9)**, σε σχέση πάντα με εκείνη του αρχικού συμπλόκου.

Εν κατακλείδι, οι παραπάνω παρατηρήσεις αποδεικνύουν, τόσο την χηλική ένταξη των υποκαταστατών *ppm* και *brm* στο ρουθίνιο, όσο και τη διατήρηση του δεσμού  $\eta^6$  μεταξύ του μετάλλου και του αρενίου. Επίσης μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η φύση του χηλικού υποκαταστάτη επηρεάζει σημαντικά την χημική μετατόπιση των πρωτονίων του αρενίου. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα (Πίνακα 3.7.).

**Πίνακας 3.7.** Τιμές των ταινιών  $^1\text{H}$  NMR, σε ppm, των πρωτονίων των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ , όπου N-N': *ppm* **(6)**, *ppm* **(7)**, *ppm* **(8)**, *brm* **(9)** και *brm* **(10)**.

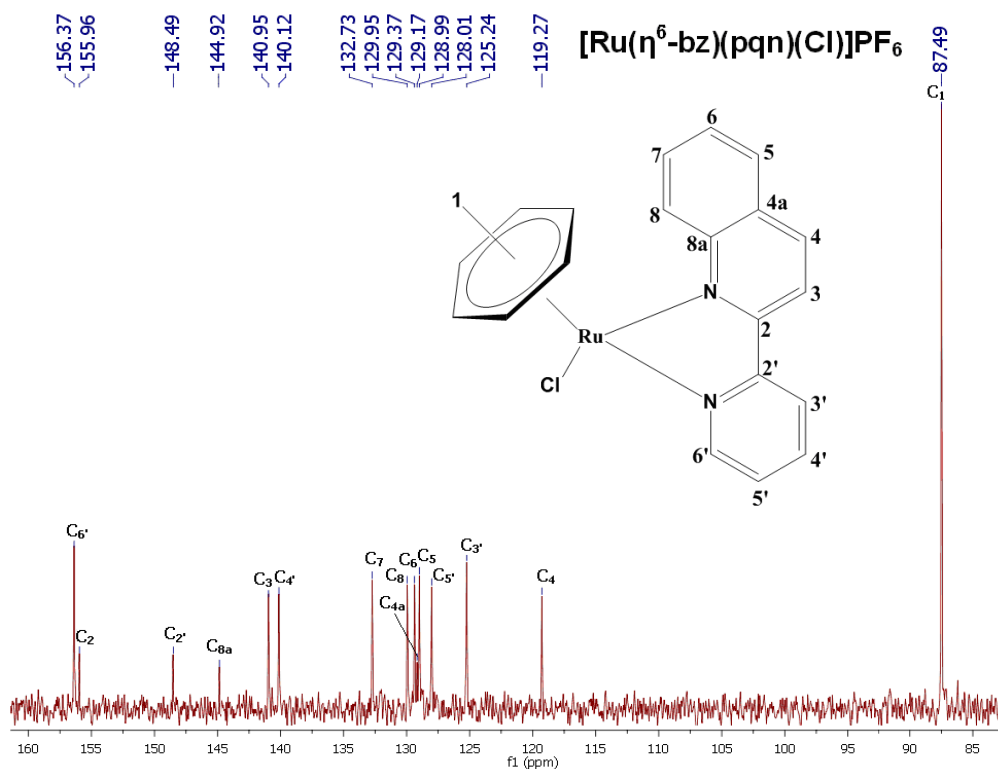
|                   |      | Σύμπλοκα της μορφής $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ |      |      |      |      |
|-------------------|------|---|------|------|------|------|
| H                 |      | (6)   | (7)  | (8)  | (9)  | (10) |
| <b>p-κουμένιο</b> | H2c  | 6,08  | 6,33 | 6,41 | 6,34 | 6,24 |
|                   | H3c  | 5,95  | 6,13 | 6,20 | 6,13 | 6,01 |
|                   | H5c  | 6,06  | 6,26 | 6,43 | 6,13 | 6,01 |
|                   | H6c  | 5,90  | 6,18 | 6,24 | 6,34 | 6,24 |
|                   | H7c  | 2,19  | 2,20 | 2,28 | 2,15 | 2,18 |
|                   | H8c  | 2,16  | 2,33 | 2,39 | 2,74 | 2,57 |
|                   | H9c  | 0,75  | 0,81 | 0,86 | 1,07 | 0,95 |
|                   | H10c | 0,70  | 0,79 | 0,80 | 1,06 | 0,93 |

|      |     |      |       |       |      |      |
|------|-----|------|-------|-------|------|------|
| N-N' | H3  | 8,85 | 10,13 | 10,05 | -    | 8,63 |
|      | H4  | 8,66 | -     | -     | 9,32 | 8,29 |
|      | H5  | 8,23 | 8,33  | 9,10  | 8,03 | 7,79 |
|      | H6  | 7,92 | 8,20  | 8,42  | 9,93 | 9,52 |
|      | H7  | 8,10 | 8,20  | 7,87  | -    | -    |
|      | H8  | 8,73 | 8,68  | 7,87  | -    | -    |
|      | H9  | -    | -     | 8,70  | -    | -    |
|      | H10 | -    | -     | 9,25  | -    | -    |
|      | H3' | 8,77 | 9,13  | 9,13  | -    | 8,63 |
|      | H4' | 8,33 | 8,44  | 8,47  | 9,32 | 8,29 |
|      | H5' | 7,85 | 7,94  | 7,99  | 8,03 | 7,79 |
|      | H6' | 9,50 | 9,69  | 9,70  | 9,93 | 9,52 |

### 3.2.2.2. Απόδοση των σημάτων $^{13}\text{C}$ NMR των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .

#### 3.2.2.2.1. Απόδοση των σημάτων $^{13}\text{C}$ NMR των συμπλόκων $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .

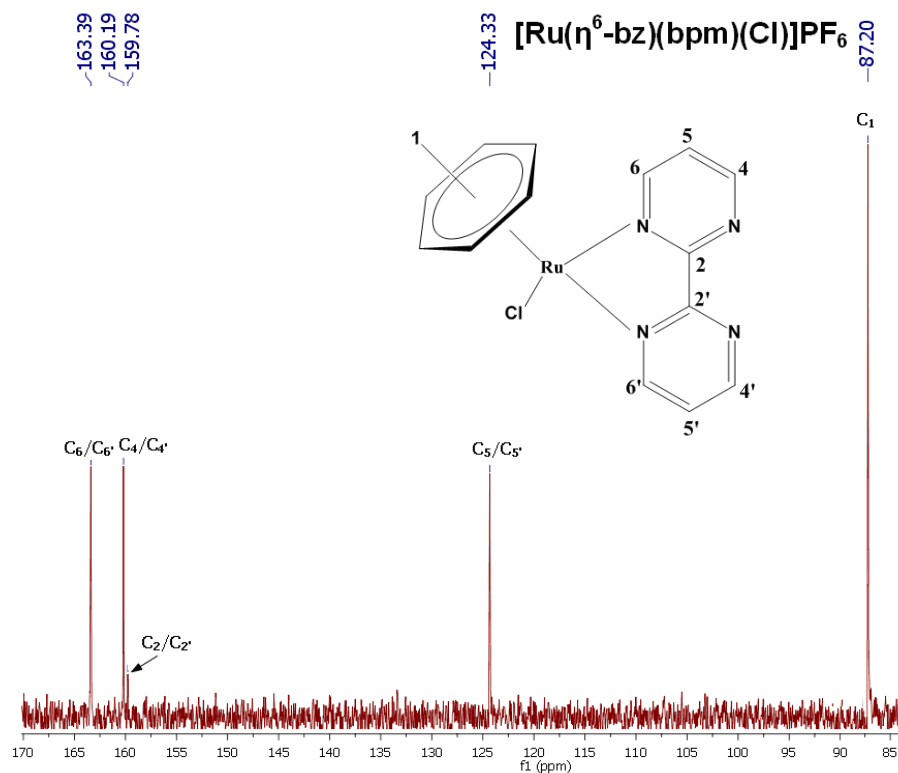
Τα σύμπλοκα (1) και (4) χαρακτηρίστηκαν επίσης και με φασματοσκοπία  $^{13}\text{C}$  NMR. Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR του συμπλόκου (1) παρατηρήθηκαν δεκαπέντε σήματα συντονισμού, από τα οποία τα δεκατέσσερα οφείλονται στο χηλικό υποκαταστάτη ρη, όσοι και άνθρακες του, ενώ η εναμοπείνουσα κορυφή οφείλεται στους έξι χημικώς ισοδύναμους άνθρακες του βενζολίου (Εικόνα 3.15.). Τα σήματα των ανθράκων του συμπλόκου αποδίδονται με βάση το φάσμα HSQC. Από τους άνθρακες του πυριδινικού δακτυλίου, ο άνθρακας C<sub>6'</sub> παρουσιάζει τη μεγαλύτερη μετατόπιση (+7,07 ppm), σε σύγκριση με τον έλευθερο υποκαταστάτη, γεγονός που οφείλεται στην ένταξη του N<sub>1'</sub> του πυριδινικού δακτυλίου στο μέταλλο. Ο πιο αποπροστατευμένος άνθρακας του κινολινικού δακτυλίου φαίνεται να είναι ο C<sub>3</sub>, σημειώνοντας μάλιστα και την μεγαλύτερη μετατόπιση (+22,55 ppm) σε σύγκριση με τον ελεύθερο ρη. Η μετατόπιση αυτή μπορεί να ερμηνευθεί από τη δέσμευση του υποκαταστάτη μέσω του N<sub>1</sub>. Επίσης η κορυφή του αντίστοιχου άνθρακα (C<sub>3</sub>) του κινολινικού δακτυλίου του ανάλογου συμπλόκου (2) βρέθηκε να έχει την υψηλότερη τιμή ppm (143,64 ppm) σε σχέση με τις άλλες κορυφές των ανθράκων του ίδιου δακτυλίου (Εικόνα Π.11.). Η απόδοση των κορυφών των τεταρτοταγών ανθράκων του συμπλόκου (1), εφόσον δεν εμφανίζουν σήματα HSQC, έγινε σύμφωνα με την βιβλιογραφία για ανάλογα μόρια [139].



**Εικόνα 3.15.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^{13}\text{C}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\eta\eta)\text{Cl}]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K.

Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR του συμπλόκου (**4**) διακρίνουμε μόλις 5 κορυφές (Εικόνα 3.16.). Οι τέσσερις από αυτές οφείλονται στον συντονισμό των ανθράκων του  $\eta^6\text{bz}$  και η πέμπτη στο  $\eta^6\text{bz}$ . Η χαμηλότερη σε ένταση κορυφή, στα 159,78 ppm, οφείλεται στους τεταρτοταγείς άνθρακες του  $\eta^6\text{bz}$   $\text{C}_2$  και  $\text{C}_{2'}$ . Ακόμα στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR παρατηρούνται τρεις κορυφές, οι οποίες αντιστοιχούν στους έξι, ανά δύο χημικώς ισοδύναμους, τριτοταγείς άνθρακες. Οι ίδιοι άνθρακες στον ελεύθερο υποκαταστάτη δίνουν μόλις δύο σήματα συντονισμού, λόγω της χημικής ισοδυναμίας των ανθράκων  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_{4'}$ ,  $\text{C}_6$  και  $\text{C}_{6'}$  [129]. Η άρση της ισοδυναμίας αυτής οφείλεται στην ένταξη του υποκαταστάτη μέσω των αζώτων  $\text{N}_1$  και  $\text{N}_{1'}$ . Έτσι η υψηλότερη κορυφή, στα 163,39 ppm, θα μπορούσε να αποδοθεί στους γειτονικούς άνθρακες,  $\text{C}_6$  και  $\text{C}_{6'}$ , των αζώτων  $\text{N}_1$  και  $\text{N}_{1'}$ .

Τέλος στα φάσματα  $^{13}\text{C}$  NMR των συμπλόκων (**1**) και (**4**) βλέπουμε μια μεγάλης έντασης κορυφή, η οποία αποδίδεται στους έξι χημικώς ισοδύναμους άνθρακες του βενζολίου. Στο σύμπλοκο (**1**) η κορυφή αυτή φαίνεται στα 87,49 ppm ενώ στο σύμπλοκο (**4**) στα 87,20 ppm. Στις ίδιες τιμές ppm κυμαίνεται και η κορυφή του βενζολίου στο ανάλογο σύμπλοκο (**3**) και συγκεκριμένα στα 88,17 ppm. Σε αντίθεση με τα  $^1\text{H}$ , η φύση του χηλικού υποκαταστάτη δεν επηρεάζει σημαντικά τις χημικές μετατοπίσεις των  $^{13}\text{C}$  του βενζολίου.

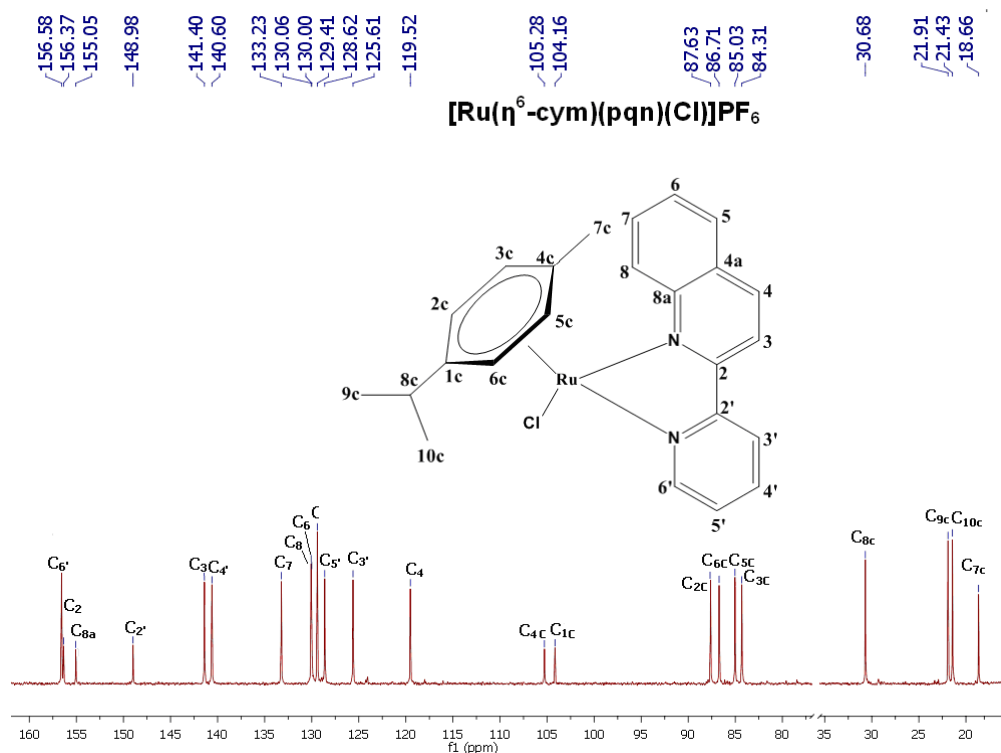


**Εικόνα 3.16.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^{13}\text{C}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K.

### 3.2.2.2.2. Απόδοση των σημάτων $^{13}\text{C}$ NMR των συμπλόκων $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .

Στα φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR του συμπλόκου (6) διακρίνονται είκοσι τρία σήματα συντονισμού (Εικόνα 3.17.). Η απόδοση των σημάτων έγινε με την βάση του φάσματος HSQC (Εικόνα Π.12.). Στην αρωματική περιοχή του φάσματος παρατηρούνται στο σύνολο είκοσι κορυφές, από τις οποίες οι έξι αποδίδονται στους αρωματικούς άνθρακες του κουμενίου και οι υπόλοιποι στους άνθρακες του ρηη. Οι τετρατοταγείς άνθρακες του κουμενίου δίνουν δύο κορυφές, μικρής έντασης, γύρω στα 100 ppm. Οι υπόλοιποι τέσσερις αρωματικοί άνθρακες του φαίνονται να δίνουν τέσσερις κορυφές, οι οποίες δεν ξεπερνούν τα 90 ppm. Το ίδιο συμβαίνει και σε άλλα σύμπλοκα του τύπου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ , όπως στο σύμπλοκο (7). Σε αυτό το σύμπλοκο οι αντίστοιχες κορυφές βρίσκονται από 84 μέχρι 88 ppm. Οι υπόλοιποι άνθρακες του κουμενίου φαίνονται στην περιοχή των αλειφατικών ανθράκων του φάσματος με την κορυφή του άνθρακα της μεθυλομάδας να έχει τη χαμηλότερη τιμή σε ppm. Σε ανάλογα σύμπλοκου του ρ-κουμενίου ο άνθρακας αυτός φαίνεται να είναι ο πιο προστατευμένος [135].





**Εικόνα 3.17.** Απεικόνιση της περιοχής του φάσματος  $^{13}\text{C}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta\eta)\text{Cl}]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K.

Σε σύγκριση με τις κορυφές του φάσματος  $^{13}\text{C}$  NMR της ένωσης  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ , οι μόνοι άνθρακες που φαίνεται να επηρεάζονται είναι οι αρωματικοί τριτοταγείς άνθρακες ( $\text{C}_{2\text{C}}$ ,  $\text{C}_{3\text{C}}$ ,  $\text{C}_{5\text{C}}$  και  $\text{C}_{6\text{C}}$ ). Συγκεκριμένα έχουμε μετατόπιση των ταινιών τους, σε μεγαλύτερες τιμές ppm, η οποία φτάνει έως και περίπου τα 7 ppm. Από την άλλη οι κορυφές των αρωματικών ανθράκων στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR του ελεύθεριου αρενίου βρίσκονται σε μεγαλύτερες τιμές ppm και η διαφορά τους, σε σύγκριση με το σύμπλοκο (6), βρέθηκε να είναι γύρω στα 40 ppm [124].

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, στο φάσμα υπάρχουν και κορυφές που αντιστοιχούν στους άνθρακες του χηλικού υποκαταστάτη  $\rho\eta\eta$ . Οι άνθρακες αυτοί φαίνονται στην αρωματική περιοχή 115-160 ppm. Γενικά σε σύμπλοκα του τύπου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$  οι κορυφές δεν ξεπερνούν τα 160 ppm, έτσι και στο σύμπλοκο (6) η κορυφή του πιο αποπροστατευμένου άνθρακα ( $\text{C}_{6'}$ ) βρέθηκε στα 156,58 ppm [125, 135, 136, 138,]. Επίσης η ταινία του άνθρακα αυτού παρουσίασε και τη μεγαλύτερη μετατόπιση (+7,28 ppm), σε σχέση με τους άλλους άνθρακες του πυριδινικού δακτυλίου, υποδεικνύοντας τη δέσμευση του γειτονικού του αζώτου ( $\text{N}_{1'}$ ) στο άτομο του ρουθηνίου. Στα φάσματα  $^{13}\text{C}$  NMR των συμπλόκων (1) και (6) φαίνονται αρκετές ομοιότητες. Η πιο χαρακτηριστική από αυτές έχει να κάνει με την κορυφή του άνθρακα  $\text{C}_3$ . Ο άνθρακας αυτός όχι μόνο είναι ο πιο αποπροστατευμένος άνθρακας από τους τριτοταγείς άνθρακες του κινολινικού δακτυλίου αλλά παρουσιάζει και την μεγαλύτερη μετατόπιση, σε

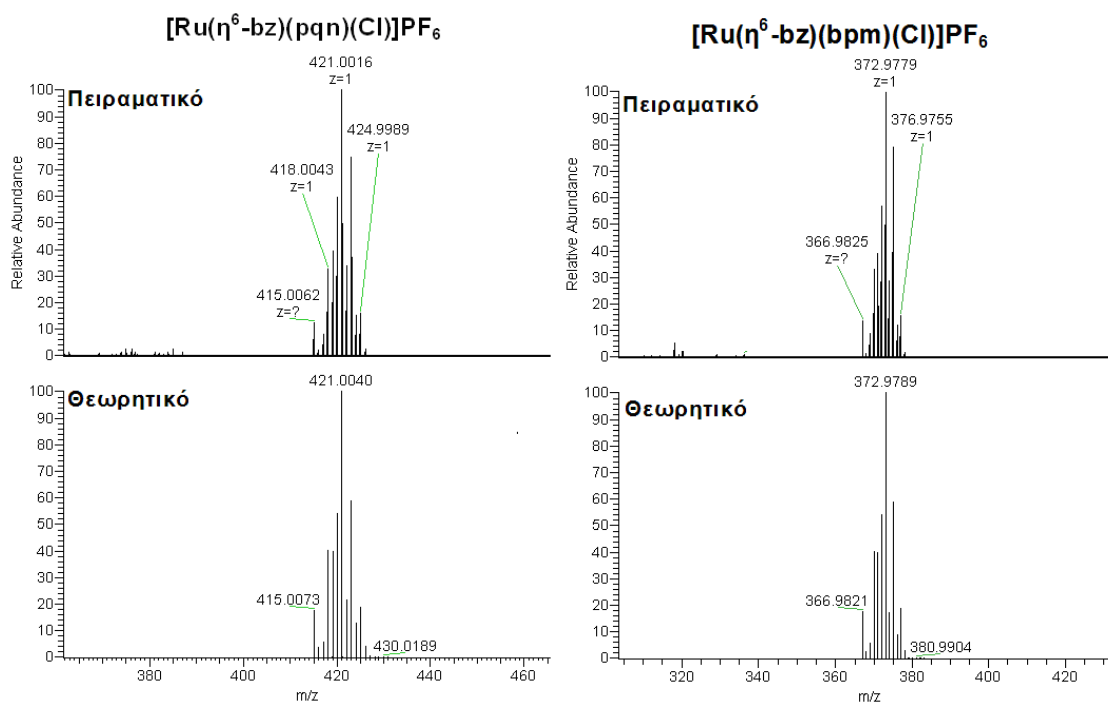
σύγκριση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη, η οποία στο σύμπλοκο (6) είναι βρέθηκε +23 ppm. Πιθανόν οι παραπάνω μετατοπίσεις να οφείλονται στην ένταξη του N<sub>1</sub> στο ρουθίνιο. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα (Πίνακα 3.8.).

**Πίνακας 3.8.** Τιμές των ταινιών <sup>13</sup>C NMR, σε ppm, των ανθράκων των συμπλόκων της μορφής [(η<sup>6</sup>-arene) Ru(N-N')Cl]PF<sub>6</sub>, όπου arene: bz ή p-cym και N-N': pqr ή brn.

| Σύμπλοκα της μορφής [(η <sup>6</sup> -arene)Ru(N-N')Cl]PF <sub>6</sub> |     |        |        |        |
|--|-----|--------|--------|--------|
|  | C   | (1)    | (4)    | (6)    |
| C(η <sup>6</sup> -arene)   | C1  | 87,49  | 87,20  | 104,16 |
|  | C2  | -      | -      | 87,63  |
|  | C3  | -      | -      | 84,31  |
|  | C4  | -      | -      | 105,28 |
|  | C5  | -      | -      | 85,03  |
|  | C6  | -      | -      | 86,71  |
|  | C7  | -      | -      | 18,66  |
|  | C8  | -      | -      | 30,68  |
|  | C9  | -      | -      | 21,91  |
|  | C10 | -      | -      | 21,43  |
| C(N-N')  | C2  | 155,96 | 159,78 | 156,37 |
|  | C3  | 140,95 | -      | 141,40 |
|  | C4  | 119,27 | 160,19 | 119,52 |
|  | C4α | 129,17 | -      | -      |
|  | C5  | 128,99 | 124,33 | 129,41 |
|  | C6  | 129,36 | 163,39 | 130,00 |
|  | C7  | 129,95 | -      | 133,23 |
|  | C8  | 125,24 | -      | 130,06 |
|  | C8α | 144,92 | -      | 155,05 |
|  | C2' | 148,49 | 159,78 | 148,98 |
|  | C3' | 132,73 | -      | 125,61 |
|  | C4' | 140,12 | 160,19 | 140,60 |
|  | C5' | 128,01 | 124,33 | 128,62 |
|  | C6' | 156,37 | 163,39 | 156,58 |

### 3.2.2.3. Απόδοση των κορυφών HR-ESI-MS των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N}-\text{N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ .

Στο φάσμα HR-ESI-MS του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{pqh})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**1**) εμφανίζει μια κυρίως κορυφή στη θετική περιοχή με λόγο  $m/z = 421,0016$ , που πιθανόν αντιστοιχεί στο μονοφορτιακό ιόν με μοριακό τύπο  $^{102}\text{RuC}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Cl}$ . Επίσης τόσο η τιμή της όσο και η ισοτοπική κατανομή της συμφωνεί με το θεωρητικώς παραγόμενο φάσμα ( $m/z = 421,0040$  με τον ίδιο μοριακό τύπο). Αξιοσημείωτη είναι η απουσία κορυφής που να μπορεί να αποδοθεί στο υδρολυμένο σύμπλοκο με μεθανόλη ή νερό. Ακόμα δεν υπάρχει κορυφή που να μπορεί να αποδοθεί στο κατιόν  $\{\text{Ru}(\text{pqh})\text{-H}^+\}^+$ , χωρίς δηλαδή το βενζόλιο. Στο φάσμα HR-ESI-MS του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**4**) παρατηρήθηκε επίσης μόνο μία κορυφή η οποία οφείλεται στο αντίστοιχο θετικό μονοφορτιακό ιόν. Το ιόν αυτό με λόγο  $m/z = 372,9779$  ταιριάζει τόσο σε τιμή όσο και σε ισοτοπική κατανομή με το θεωρητικό ιόν με μοριακό τύπο  $^{102}\text{RuC}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{Cl}$ , που έχει με λόγο  $m/z = 372,9789$ .

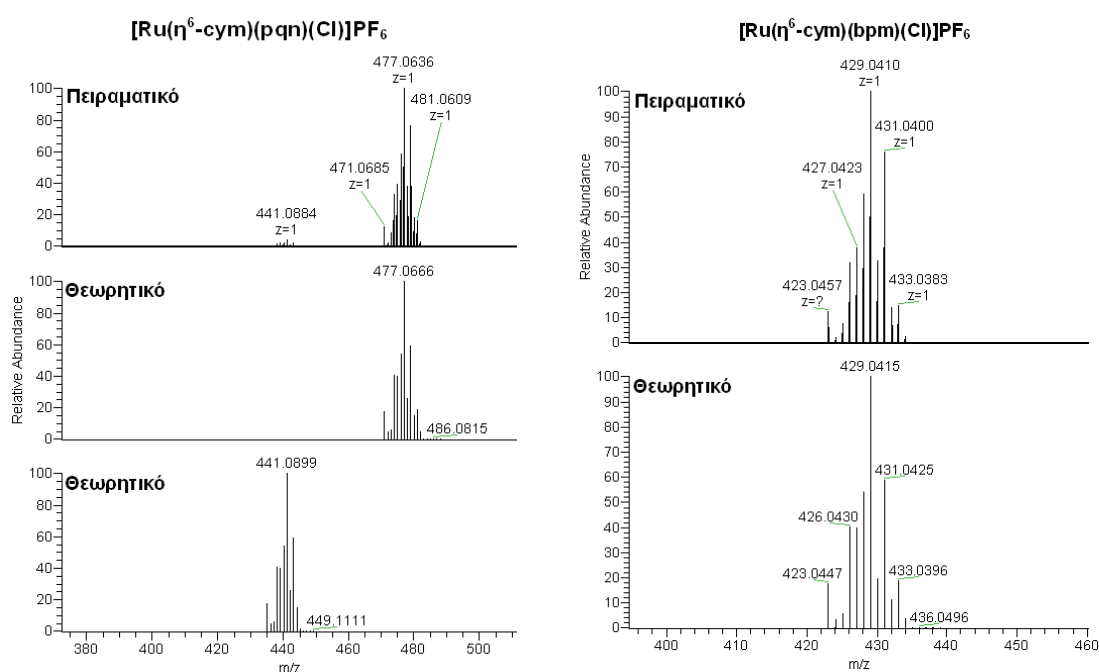


**Εικόνα 3.18.** Τα φάσματα ESI-MS των συμπλόκων με γενικό τύπο  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-bz})(\text{N}-\text{N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ , όπου  $\text{N}-\text{N}'$ :  $\text{pqh}$  ή  $\text{brm}$  και τα αντίστοιχα θεωρητικώς υπολογισμένα φάσματα για τα κατιόντα που αποδίδονται.

Γενικά υπάρχουν σύμπλοκα, ανάλογης μορφής, των οποίων τα φάσματα HR-ESI-MS εμφανίζουν δύο κορυφές, που αντιστοιχούν σε δύο θετικώς φορτισμένα μονοφορτιακά ιόντα. Η μία κορυφή αντιστοιχεί στο κατιόν της μορφής  $\{[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N}-\text{N}')\text{Cl}]\}^+$  και η άλλη στο κατιόν της μορφής  $\{[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N}-\text{N}')\text{-H}^+]\}^+$ . Τα φάσματα HR-ESI-MS των συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{pqh})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**2**)

και  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\text{βα}\chi)\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**3**) αποτελούν παραδείγματα της παραπάνω παρατήρησης (Εικόνα Π.13.). Ακόμη στο σύμπλοκο (**3**) φαίνεται και το ιόν, το οποίο έχει προέλθει από την απώλεια του βενζολίου.

Στα φάσματα HR-ESI-MS των συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta\eta)\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**6**) και  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**9**) παρατηρούνται αντίστοιχες κορυφές με εκείνες των συμπλόκων (**1**) και (**4**). Η μόνη διαφορά παρατηρείται στο HR-ESI-MS φάσμα του συμπλόκου (**6**). Στη θετική περιοχή του φάσματος εκτός από την αναμενόμενη κορυφή με λόγο  $m/z = 477,0636$ , που συμπίπτει τόσο σε τιμή όσο και σε ισοτοπική κατανομή με το θεωρητικό μονοφορτιακό ιόν με μοριακό τύπο  $^{102}\text{RuC}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Cl}$  ( $m/z = 477,0666$ ), παρατηρήθηκε μια ακόμη κορυφή, χαμηλότερης έντασης, με λόγο  $m/z = 441,0884$ . Η κορυφή αυτή ταιριάζει σε τιμή και ισοτοπική κατανομή με το μονοφορτιακό κατιόν με μοριακό τύπο  $^{102}\text{RuC}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2$ . Το ιόν αυτό πιθανόν να έχει προέλθει από την απομάκρυνση ενός ατόμου Cl και μετέπειτα ετερολυτική απόσπαση ενός υδρογόνου ( $\text{H}^+$ ), που δικαιολογεί και την εμφάνιση του με φορτίο 1+ αντί με φορτίο 2+ που θα είχε αν είχε απομακρυνθεί μόνο το άτομο χλωρίου. Από την άλλη το φάσμα του συμπλόκου (**9**) εμφανίζει μόνο μια κορυφή με λόγο  $m/z = 429,0410$ , η οποία αντιστοιχεί στο κατιόν με μοριακό τύπο  $^{102}\text{RuC}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{Cl}$  με λόγο  $m/z = 429,0415$ .



**Εικόνα 3.19.** Τα φάσματα HR-ESI-MS των συμπλόκων με γενικό τύπο  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(N\text{-}N')\text{Cl}]\text{PF}_6$ , όπου  $N\text{-}N'$ :  $\rho\eta\eta$  ή  $\text{brm}$  και τα αντίστοιχα θεωρητικώς υπολογισμένα φάσματα για τα κατιόντα που αποδίδονται.

Σε γενικές γραμμές, στα φάσματα HR-ESI-MS ανάλογων συμπλόκων παρατηρούμε είτε μόνο ένα σύμπλεγμα κορυφών που αντιστοιχεί στο μονοφορτιακό κατιόν της γενικής μορφής:  $\{[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\}^+$ , όπως το σύμπλοκο **(9)** ή το σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{Hhrr})\text{Cl}]\text{PF}_6$  είτε την ύπαρξη ακόμα ενός συμπλέγματος κορυφών που αντιστοιχεί στο κατιόν  $\{[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{-H}^+]\}^+$ , όπως στο φάσμα του συμπλόκου **(6)** ή του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pax})\text{Cl}]\text{PF}_6$  **(7)** [125, 140]. Επίσης στο φάσμα του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbax})\text{Cl}]\text{PF}_6$  **(8)** έχουμε την ύπαρξη μιας διαφορετικής κορυφής η οποία αποδόθηκε στο μονοφορτιακό ιόν  $\{[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbax})\text{-H}^+\text{-H}_2]\}^+$  το οποίο λογικά έχει προέλθει από την απόσπαση ενός μορίου υδρογόνου ( $\text{H}_2$ ), στην αέρια φάση, από το αναμενόμενο κατιόν  $\{[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbax})\text{-H}^+]\}^+$  (Εικόνα Π.14.).

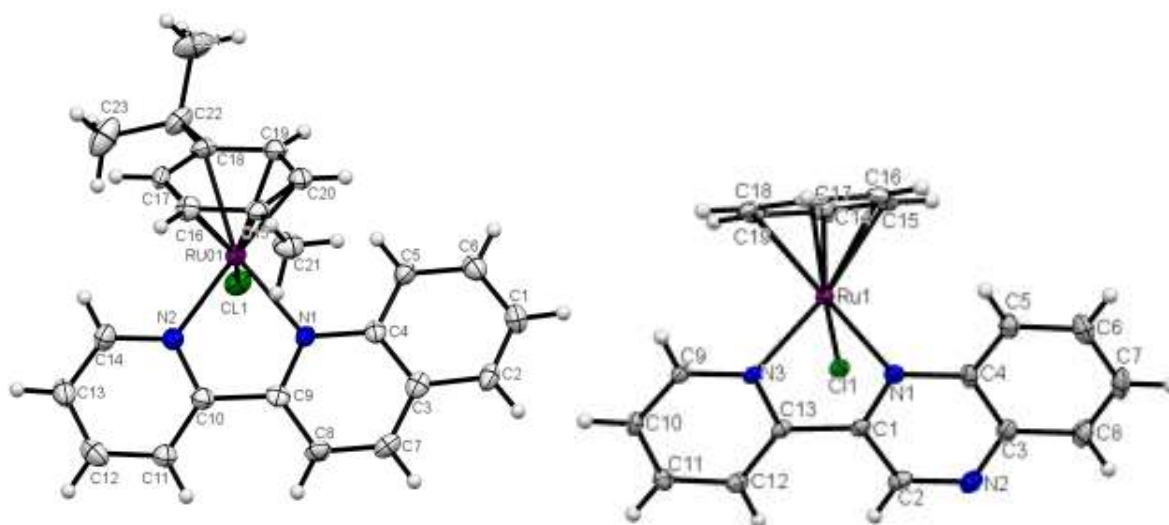
Εν κατακλείδι, μπορούμε να αναφέρουμε ότι σε όλα τα φάσματα HR-ESI-MS των συμπλόκων με γενικό τύπο  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$  υπάρχει η κορυφή που αποδίδεται στο μονοφορτιακό κατιόν  $\{[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\}^+$  έχοντας την μεγαλύτερη ένταση. Επίσης υπάρχει, συνήθως σε πολύ μικρότερη ένταση, εκείνη η κορυφή που αντιστοιχεί στο ιόν  $\{[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{-H}^+]\}^+$ . Τέλος η σταθερότητα αυτών των συμπλόκων φαίνεται να επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό από τη φύση του υποκαταστάτη σε σχέση με τη φύση του αρενίου.

#### 3.2.2.4. Περιγραφή των δομών των συμπλόκων $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{pax})\text{Cl}]\text{PF}_6$ **(2)** και $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pax})\text{Cl}]\text{PF}_6$ **(6)** με κρυσταλλογραφία X-Ray.

Κατάλληλοι κρύσταλλοι των συμπλόκων **(2)** και **(6)** αναλύθηκαν με περίθλαση ακτίνων Χ. Οι κρυσταλλικές δομές των ενώσεων απεικονίζονται στο παρακάτω διάγραμμα *ORTEP* (Εικόνα 3.20.). Όλα τα κρυσταλλικά δεδομένα παρουσιάζονται στους πίνακες Πίνακες Π.15.-Π.18, ενώ επιλεγμένες αποστάσεις και γωνίες δεσμών παρατίθενται στον Πίνακα 3.9.. Η γεωμετρία του ρουθηνίου και στις δύο ενώσεις είναι ψευδο-οκταεδρική, με το αρένιο να καταλαμβάνει τις τρεις θέσεις ένταξης σε μορφή  $\eta^6$ , ενώ οι υπόλοιπες θέσεις ένταξης καταλαμβάνονται από το Cl και από τα δύο άτομα N του αντίστοιχου χηλικού υποκαταστάτη. Τα σύμπλοκα υιοθετούν τη δομή "riano stool", η οποία είναι και το γενικό μοτίβο που έχει προταθεί για παρόμοια σύμπλοκα [141]. Αυτό προκύπτει και από τις τιμές των γωνιών Cl(1)-Ru(1)-N(1) και Cl(1)-Ru(1)-N(ργ) (ργ: πυριδίνη), που είναι κοντά στις  $90^\circ$ . Για παράδειγμα στο σύμπλοκο **(2)** οι τιμές των γωνιών αυτών είναι  $83,96^\circ$  και  $87,07^\circ$  αντίστοιχα. Το ρουθίνιο στο σύμπλοκο **(6)** συνδέεται με το κουμένιο μέσω  $\eta^6$  δεσμού με το μέσο μήκος δεσμού Ru-C να είναι  $\sim 2,19 \text{ \AA}$ . Στο ίδιο σύμπλοκο τα άτομα του N του χηλικού υποκαταστάτη εντάσσονται στο Ru μέσω σ δεσμών με μέσο μήκος  $\sim 2,09 \text{ \AA}$ , τιμή παραπλήσια με εκείνη του συμπλόκου  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{dra})\text{Cl}]\text{BF}_4$ , που υπολογίστηκε  $\sim 2,10 \text{ \AA}$  [142]. Η γωνία N(1)-Ru(1)-N(3) του συμπλόκου **(2)** και η γωνία N(1)-Ru(1)-N(2) του συμπλόκου **(6)** υπολογίστηκαν  $77,15^\circ$  και  $77,20^\circ$  αντίστοιχα, τιμές που είναι πολύ κοντά με εκείνη που παρατηρήθηκε στο παρόμοιο σύμπλοκο του ρουθηνίου  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-$

cym)({3Me-pz})pCl]ClO<sub>4</sub> [143], που είναι 75,90°. Το μέσο μήκος του δεσμού C-C και στους δύο δακτυλίους βρέθηκε ~1,41 Å. Τέλος το μήκος του δεσμού Ru-Cl βρέθηκε 2,394 Å, στο σύμπλοκο (2) και 2,402 Å, στο σύμπλοκο (6), μήκη που έρχονται σε συμφωνία με τα αντίστοιχα μήκη δεσμών των προαναφερθέντων ανάλογης γεωμετρίας σύμπλοκα, που είναι ~2,40 Å [141-143].

Τελειώνοντας αξίζει να σημειωθεί ότι τα μήκη των δεσμών Ru-Cl και Ru-Npy φαίνεται να μην επηρεάζονται από τη φύση του αρενίου ή του χηλικού υποκαταστάτη. Επιπρόσθετα το μήκος του δεσμού του Ru-N1 στο σύμπλοκο (2) βρέθηκε 2,112 Å και μπορεί να θεωρηθεί ότι ταύτιζεται με εκείνο του συμπλόκου [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(ραχ)Cl]PF<sub>6</sub> (2,115 Å), εξάγοντας το συμπέρασμα ότι το αρένιο δεν επηρεάζει το μήκος δεσμού Ru-N1.



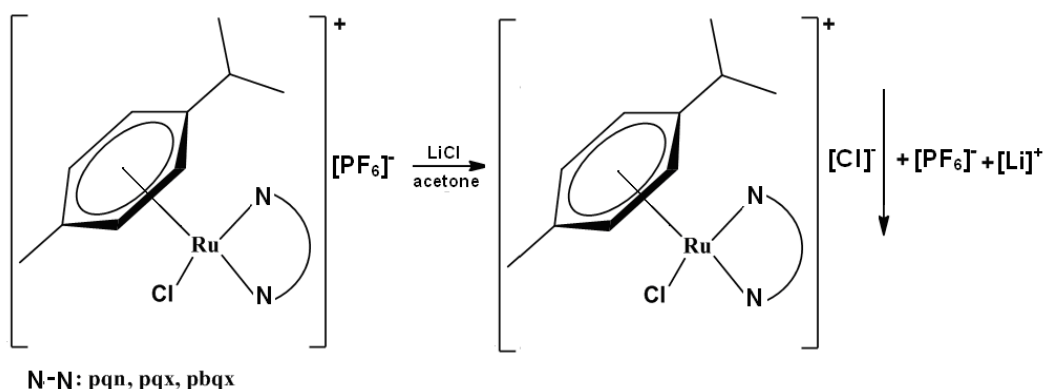
**Εικόνα 3.20.** Τα διαγράμματα ORTEP των κατιόντων (2) και (6) με αριθμημένα τα άτομα των συμπλόκων. Το ανιόν του PF<sub>6</sub><sup>-</sup> και η επισήμανση των ατόμων του H παραλήφθηκαν για λόγους σαφήνειας.

**Πίνακας 3.9.** Επιλεγμένα μήκη δεσμών (Å) και γωνιών (°) των συμπλόκων (2) και (6)

|                 | (2)         | (6)       |           |
|-----------------|-------------|-----------|-----------|
| Μήκη δεσμών (Å) | Ru-Cl       | 2,3937(6) | 2,4020(1) |
|                 | Ru-N1       | 2,112(2)  | 2,105(4)  |
|                 | Ru-Npy      | 2,071(2)  | 2,063(4)  |
|                 | Ru-cendroid | 1,689     | 1,682     |
| Γωνίες (°)      | N1-Ru-Npy   | 77,15(7)  | 77,20(2)  |
|                 | Cl-Ru-N1    | 83,96(5)  | 85,2(1)   |
|                 | Cl-Ru-Npy   | 87,07(5)  | 85,6(1)   |

### 3.3. Υδρόλυση των συμπλόκων και ισορροπία.

Για την μελέτη της υδρόλυσης των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ , όπου N-N': ρηη (**6**), ραχ (**7**) και ρβαχ (**8**), ήταν αναγκαία η αλλαγή των ανιόντων  $\text{PF}_6^-$  σε ανιόντα  $\text{Cl}^-$ , εξαιτίας της πολύ μικρή διαλυτότητας που παρουσιάζουν τα παραπάνω σύμπλοκα στο νερό. Η μετατροπή των  $\text{PF}_6$  αλάτων στα υδατοδιαλυτά χλωρο-άλατα επιτεύχθηκε με διαλυτοποίηση του πρώτου σε ελάχιστη ποσότητα άνυδρης ακετόνης και καταβύθιση του χλωρο- παραγώγου έπειτα από προσθήκη κορεσμένου ακετονικού διαλύματος  $\text{LiCl}$  (Εικόνα 3.21.).

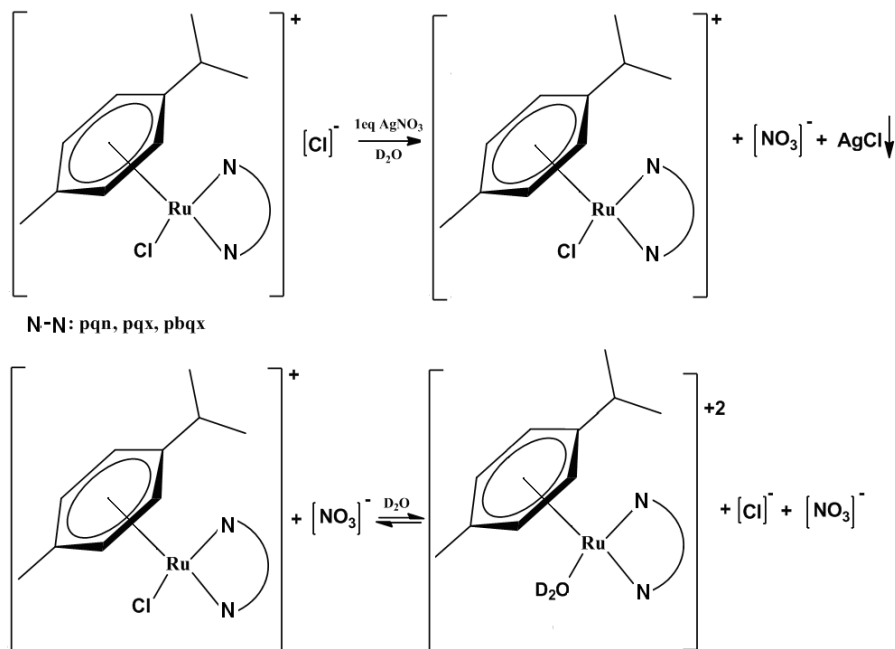


**Εικόνα 3.21.** Σχηματική απεικόνιση της μετατροπής των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$  σε σύμπλοκα της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{Cl}$ , όπου N-N: ρηη, ραχ και ρβαχ.

Η παρακολούθηση των αντιδράσεων υδρόλυσης των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{Cl}$ , όπου N-N': ρηη (**6'**), ραχ (**7'**) και ρβαχ (**8'**) έγινε με φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  NMR και φασματοσκοπία HR-ESI-MS στους 298 K. Αρχικά στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR δεν παρατηρήθηκε καμιά αλλαγή, ακόμα και μετά από αρκετές ημέρες. Δεδομένου ότι τα φάσματα των ύδατο-συμπλόκων είναι διαφορετικά από αυτά των αντίστοιχων χλωρο-, θα μπορούσε να βγει το συμπέρασμα ότι τα συγκεκριμένα σύμπλοκα δεν υδρολύονται υπό τις παρούσες συνθήκες (20 mM, 25 °C). Θεωρώντας ότι το ανιόν του χλωρίου αναστέλλει την αντίδραση της υδρόλυσης, λόγω της επίδρασης κοινού ιόντος (20 mM  $[\text{Cl}^-]$ ), προστέθηκε ένα ισοδύναμο  $\text{AgNO}_3$  (0,01 mmol) ώστε να απομακρυνθεί το αντισταθμιστικό χλώριο ως  $\text{AgCl}$ . Πράγματι, η αντίδραση της υδρόλυσης ξεκινά αμέσως μετά την προσθήκη  $\text{AgNO}_3$  και την απομάκρυνση  $\text{AgCl}$  και στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR εμφανίζονται νέες κορυφές από το υδρολύμενο σύμπλοκο.

Η αντικατάσταση του  $\text{Cl}$  με  $\text{H}_2\text{O}$  γίνεται σχετικά αργά στην κλίμακα χρόνου του NMR και στα τρία σύμπλοκα. Από την αρχή έχουμε την εμφάνιση κορυφών του ύδατο- συμπλόκου ( $\text{Ru-H}_2\text{O}$ ), ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται σταδιακή μείωση της ποσότητας του χλωρο- συμπλόκου

(Ru-Cl). Στο τέλος της υδρόλυσης, τα σύμπλοκα φτάνουν σε ισορροπία και τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR παραμένουν πλέον αμετάβλητα.

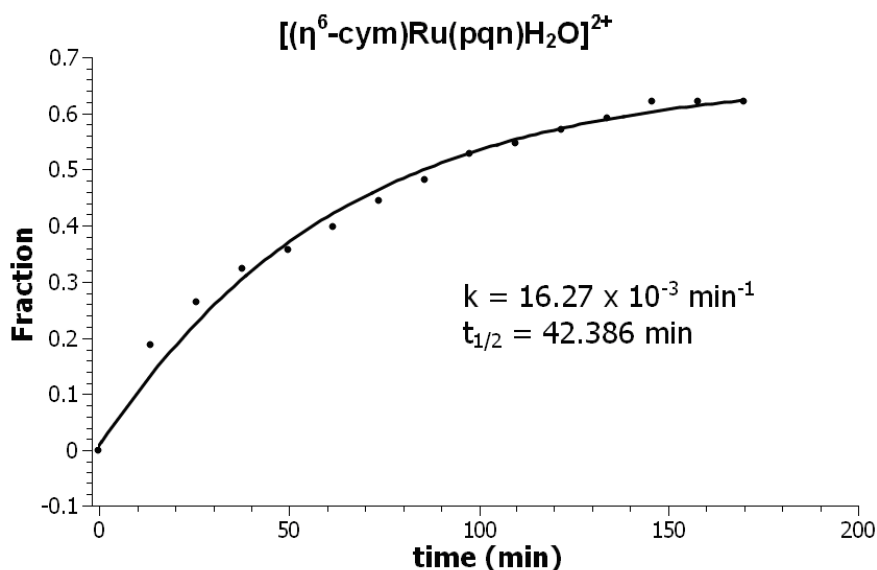


**Εικόνα 3.22.** Σχηματική απεικόνιση της υδρόλυσης των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{Cl}$ , όπου N-N: ρηη, ραχ και ρβαχ.

Με την ολοκλήρωση επιλεγμένων κορυφών πρωτονίων των δύο μορφών του συμπλόκου (ύδατο και χλωρο), κατασκευάστηκε το διάγραμμα συγκέντρωσης της ύδατο μορφής συναρτήση του χρόνου  $\{[(\text{Ru}-\text{H}_2\text{O})]=f(t)\}$ . Θεωρώντας ότι η αντίδραση της υδρόλυσης ακολουθεί κινητική πρώτης τάξης, που περιγράφεται από την σχέση  $A = A_1 - A_2e^{-kt}$  (ενότητα 2.2.6.) προσαρμόσαμε (fitting) τα πειραματικά σημεία στην παραπάνω εξίσωση και υπολογίστηκαν οι σταθερές ταχύτητας υδρόλυσης  $k$  και για τα τρία σύμπλοκα. Από την τιμή της  $k$  και τη σχέση  $t_{1/2} = 0,693/k$  βρέθηκαν οι χρόνοι ημιζωής των συμπλόκων (**6'**), (**7'**) και (**8'**) (Εικόνα 3.23. και Εικόνα Π.19.). Η τιμή της σταθεράς  $k$  του συμπλόκου (**6'**) υπολογίστηκε  $16,27 \pm 0,01 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  και βρέθηκε να έχει μεγαλύτερη τιμή από τις σταθερές των συμπλόκων (**7'**) και (**8'**) ( $9,29 \pm 0,40 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  και  $6,19 \pm 0,30 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  αντίστοιχα), υποδεικνύοντας ότι ο χηλικός υποκαταστάτης παίζει σημαντικό ρόλο στο χρόνο της υδρόλυσης των συμπλόκων αυτών (Πίνακας 3.10.). Συγκεκριμένα φαίνεται ότι όσο πιο ογκώδης ο χηλικός υποκαταστάτης τόσο πιο αργή είναι η υδρόλυση του συμπλόκου. Επίσης οι τιμές της σταθεράς  $k$  και του χρόνου  $t_{1/2}$  των συμπλόκων είναι υψηλότερες από εκείνες της ένωσης  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\text{hen})\text{Cl}]\text{PF}_6$  ( $t_{1/2} = 22,8$  λεπτά,  $k = 30,5 \pm 0,43 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ), όπου ρhen είναι η 1,10-φαινανθρολίνη και



μικρότερες από το σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]\text{PF}_6$  ( $t_{1/2} = 92,3$  λεπτά,  $k = 7,51 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ) κάτω από τις ίδιες συνθήκες [144]. Σε γενικές γραμμές, έχει διαπιστωθεί ότι η ταχύτητα υδρόλυσης των συμπλόκων του ρουθηνίου με αρένια και πυριδινικούς χηλικούς υποκαταστάτες, όπως 2,2'-διπυριδίνη, είναι μικρότερη από εκείνη των αντίστοιχων συμπλόκων με αιθυλενοδιαμίνη (en) και συμβαίνει λόγω στερεοχημικών ή ηλεκτρονιακών επιδράσεων [145].



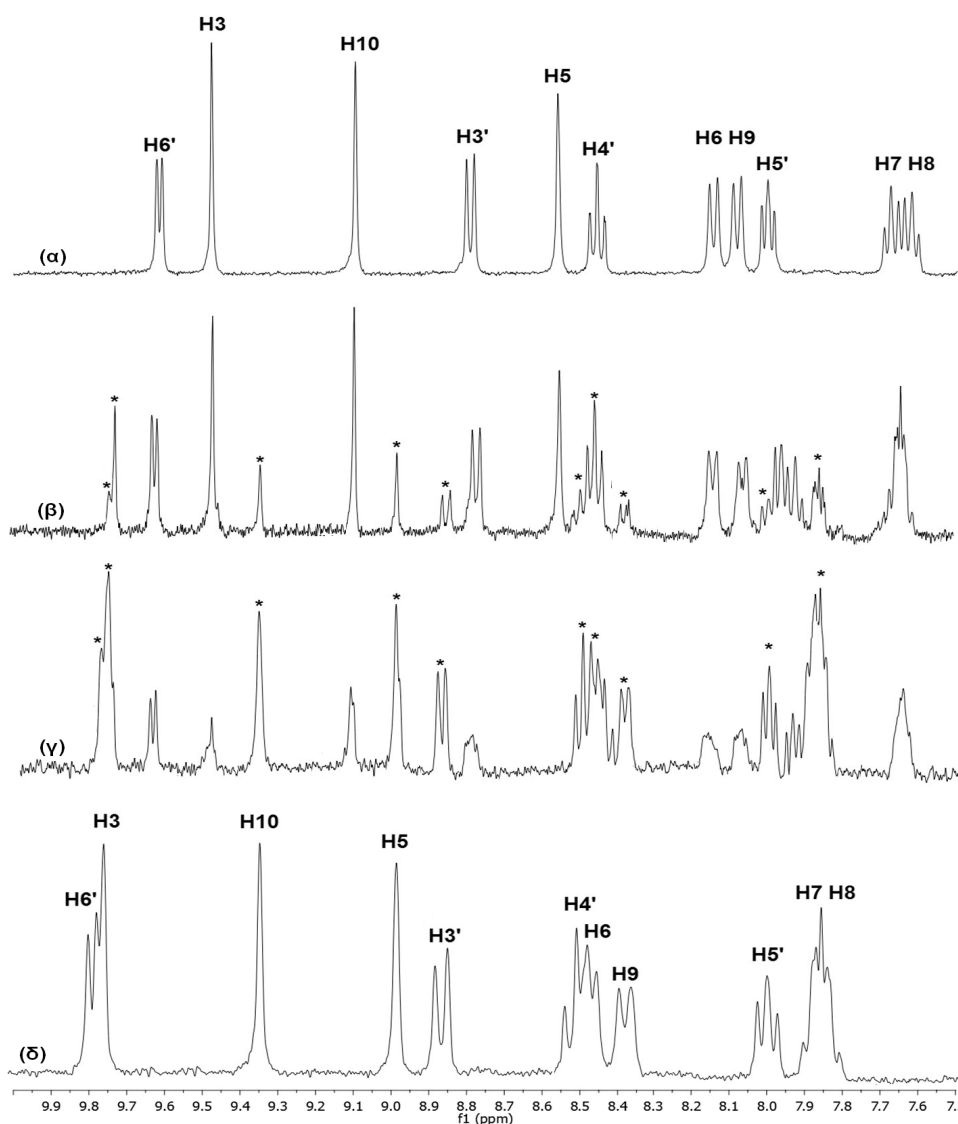
**Εικόνα 3..** Διάγραμμα του κλάσματος  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta\eta)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  συνάρτηση του χρόνου (min) κατά την υδρόλυση του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta\eta)\text{Cl}]^+$ , προσαρμοσμένο στην εξίσωση πρώτης τάξης:  $A=A_1-A_2e^{-kt}$ .

**Πίνακας 3.10.** Κινητικοί παράμετροι της υδρόλυσης των συμπλόκων (6'), (7') και (8') στους 298 K, προσδιοριζόμενοι με φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  NMR.

| Σύμπλοκα | $t_{1/2}$ (min) | $k \times 10^{-3}$ ( $\text{min}^{-1}$ ) | ποσοστό υδρόλυσης |
|----------|-----------------|--|-------------------|
| 6'       | $42,4 \pm 0,05$ | $16,27 \pm 0,01$                         | 63                |
| 7'       | $74,6 \pm 3,10$ | $9,29 \pm 0,40$                          | 78                |
| 8'       | $112 \pm 2,30$  | $6,19 \pm 0,30$                          | 72                |

Γενικά, στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR παρατηρήθηκε ότι τα σήματα των πρωτονίων, των υδρολυμένων συμπλόκων, μετατοπίζονται σε υψηλότερες τιμές ppm σε σχέση με τα αρχικά χλωρο- σύμπλοκα. Η μετατόπιση αυτή πιθανόν οφείλεται στο μεταλλικό κέντρο λόγω της αντικατάστασης του  $\text{Cl}^-$  με  $\text{H}_2\text{O}$  και ως εκ τούτου στην αναδιάταξη της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του συνόλου των δεσμών που σχηματίζονται. Τα σήματα του πρωτονίου  $\text{H}_6$  και στα τρία σύμπλοκα μετατοπίζονται περίπου  $+0,17$  ppm, ενώ εκείνα των πρωτονίων των δακτυλίων της κινόξαλίνης και της κινόλίνης επηρεάζονται λιγότερο από την υδρόλυση έχοντας

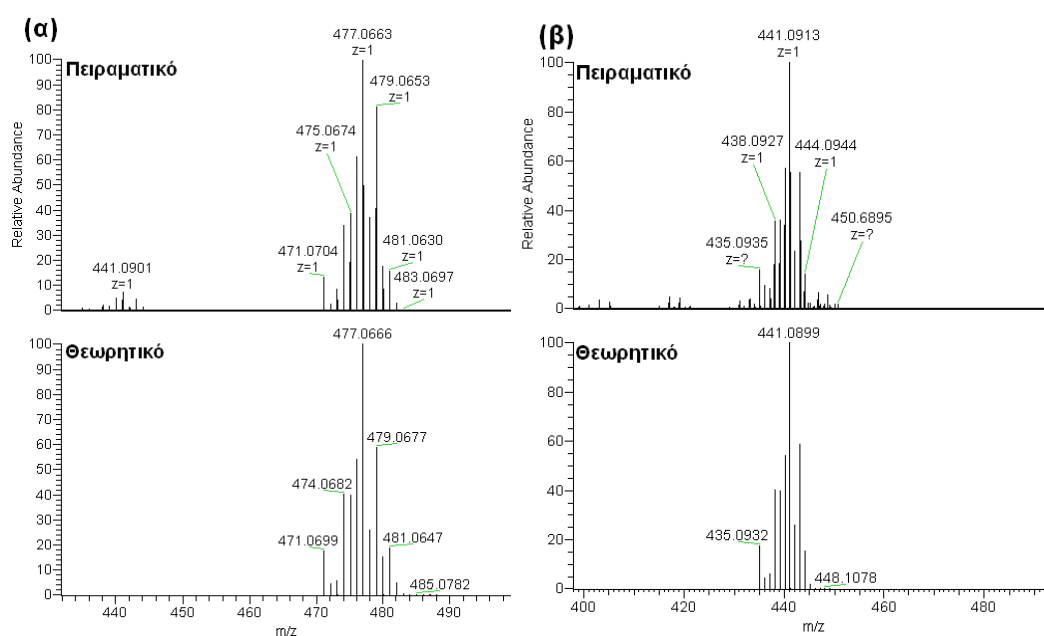
μετατοπίσεις μικρότερες από 0,1 ppm (Εικόνα Π.20. και Εικόνα Π.21.). Αντίθετα τα πρωτόνια της βενζυλκινόζαλίνης μετατοπίστηκαν περισσότερο και συγκεκριμένα κατά 0,28 ppm έως και 0,42 ppm (Εικόνα 3.23.).



**Εικόνα 3.23.** Απεικόνιση της περιοχής 7,5-9,9 ppm του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\beta\chi)\text{Cl}]\text{Cl}$  στους 298 K σε  $\text{D}_2\text{O}$ . (α) σε συγκέντρωση 20 mM (0,010 mmol), 3 ημέρες μετά την παρασκευή του δείγματος, (β) μετά την προσθήκη ενός ισοδύναμου  $\text{AgNO}_3$  (0,01 mmol) η αντίδραση της υδρόλυσης ξεκινάει. Το φάσμα καταγράφηκε μετά από 10 λεπτά, (γ) το φάσμα του ίδιου δείγματος στην ισορροπία μετά από 3 ημέρες και (δ) το φάσμα του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\beta\chi)\text{Cl}]\text{Cl}$  μετά την προσθήκη δύο ισοδυνάμων  $\text{AgNO}_3$  (0,020 mmol). Ο αστερίσκος (\*) στα φάσματα (β) και (γ) υποδηλώνει το υδρολυμένο προϊόν.

Τέλος τα αρωματικά πρωτόνια του κουμενίου και στα τρία σύμπλοκα φαίνονται να επηρεάζονται με τον ίδιο τρόπο με τον οποίο επηρεάζονται και τα υπόλοιπα πρωτόνια του συμπλόκου, δηλαδή υπάρχει μια μετατόπιση η οποία φτάνει έως και τα 0,31 ppm στο σύμπλοκο (**8'**).

Στα φάσματα HR-ESI-MS των ενώσεων (**6'**), (**7'**) και (**8'**) σε H<sub>2</sub>O, μετά από 24 ώρες επώασης στους 298 K, παρατηρήθηκε κυρίως μία κορυφή, η οποία συμπίπτει τόσο σε τιμή όσο σε ισοτοπική κατανομή με το αντίστοιχο μη υδρολυμένο μονοφορτιακό κατιόν  $\{[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\}^+$  (Εικόνα 3.24<sup>α</sup>. και Εικόνα Π.22.). Έπειτα από αφαίρεση και του ενταγμένου χλωρίου από τα παραπάνω σύμπλοκα, με προσθήκη 2 ισοδυνάμων AgNO<sub>3</sub> και τον σχηματισμό ιζήματος AgCl και απομάκρυνση του, λήφθηκαν εκ νέου φάσματα HR-ESI-MS (Εικόνα 3.25<sup>β</sup>. και Εικόνα Π.23.). Τα προκύπτοντα φάσματα των συμπλόκων της μορφής  $\{[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{H}_2\text{O}]\}^{2+}$ , όπου N-N: ρη (**6''**), ρηχ (**7''**) και ρηχ (**8''**), έχουν μόνο μια κορυφή, η οποία αντιστοιχεί στο μονοφορτιακό ιόν  $\{[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{-H}^+]\}^+$ . Δεδομένου ότι τα σύμπλοκα αυτά υπάρχουν μόνο στην ύδατο μορφή, η προέλευση του παραπάνω ιόντος πιθανόν να οφείλεται στην απόσπαση, στην αέρια φάση, ενός μορίου H<sub>2</sub>O, που ήταν ενταγμένο ασθενώς στο ρουθίνιο και ενός H<sup>+</sup>. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι και στα τρία σύμπλοκα απουσιάζει κάποια κορυφή που θα μπορούσε να αποδοθεί στο θετικά φορτισμένο διφορτιακό ιόν  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ . Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακα 3.11.).



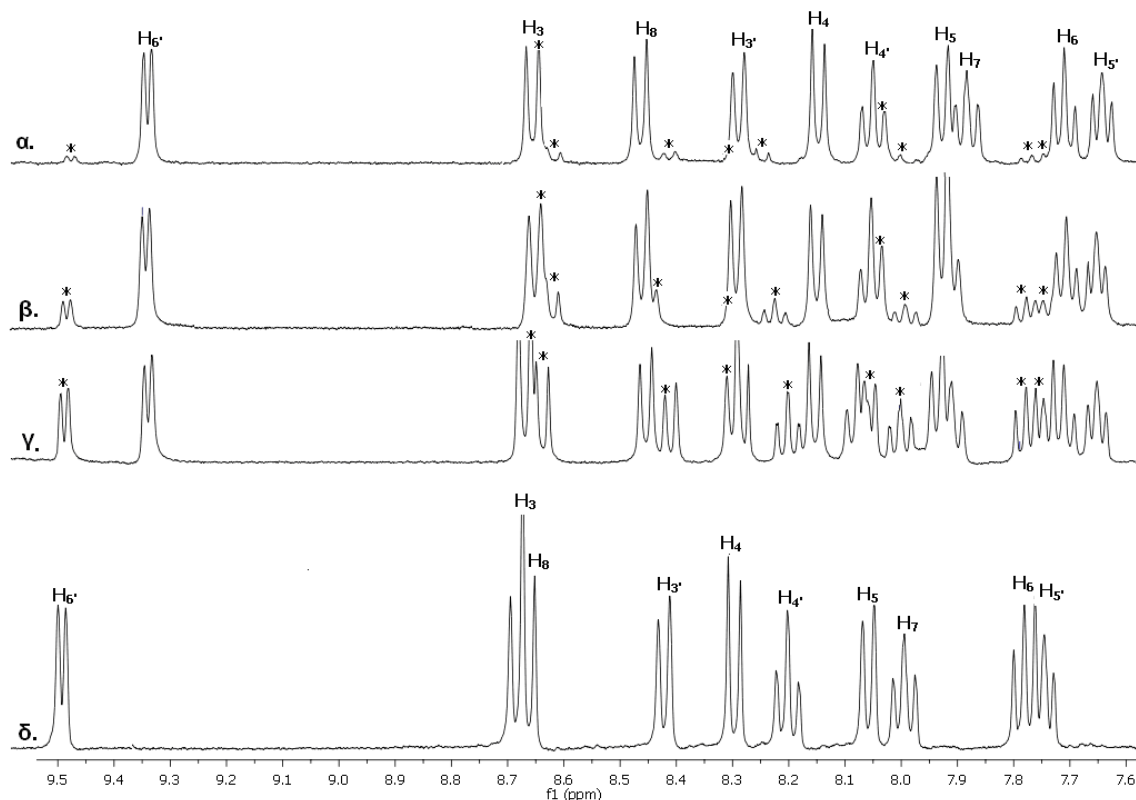
**Εικόνα 3.24.** Απεικόνιση των φασμάτων HR-ESI-MS του συμπλόκου  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\rho\eta)\text{Cl}]\text{Cl}$ , έπειτα (α) από επώασης τους σε νερό για 24 ώρες στους 298 K και (β) έπειτα από επώασης τους σε νερό και προσθήκη δύο ισοδύναμων AgNO<sub>3</sub> στους 298 K.

**Πίνακας 3.11.** Απόδοση των κορυφών των φασμάτων ESI-MS των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]^+$  και της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ , όπου N-N': ρηη, ραχ και ρβαχ. Σε παρένθεση φαίνονται οι τιμές των λόγων m/z των θεωρητικών παραγόμενων φασμάτων.

| Σύμπλοκα | $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]^+$ | $\{[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')]\text{-H}^+\}^+$ |
|----------|--|--|
| 6'       | 477,0663 (477,0666)                                      | -  |
| 7'       | 478,0641 (478,0619)                                      | -  |
| 8'       | 528,0796 (528,0775)                                      | -  |
| 6''      | -  | 441,0901 (441,0899)  |
| 7''      | -  | 442,0837 (442,0852)  |
| 8''      | -  | 492,1016 (492,1008)  |

Αρχικά η προσπάθεια μελέτης της υδρόλυσης των συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{Cl}$ , όπου N-N': ρηη (**1'**), ραχ (**2'**), ρβαχ (**3'**) και ηρη (**4'**), έδειξε να έχει παρόμοια αποτελέσματα με εκείνα που παρουσιάστηκαν παραπάνω. Συγκεκριμένα κατά την άμεση λήψη των φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR των συμπλόκων αυτών δεν παρατηρήθηκε κάποια αξιοσημείωτη αλλαγή. Μετα την πάροδο 72 ωρων, το  $^1\text{H}$  NMR έδειξε την παρουσία κάποιων καινούργιων κορυφών, οι οποίες αντιστοιχούν σε υδρολύμενο προϊόν. Η ολοκλήρωση αυτών των κορυφών είναι σταθερή για αρκετές εβδομάδες και αποτελεί το 2-5% της συνολικής ολοκλήρωσης των κορυφών των αρχικών συμπλόκων. Με άλλα λόγια αυτό σημαίνει ότι τα αρχικά σύμπλοκα υδρολύονται μόνο κατά 2-5%.

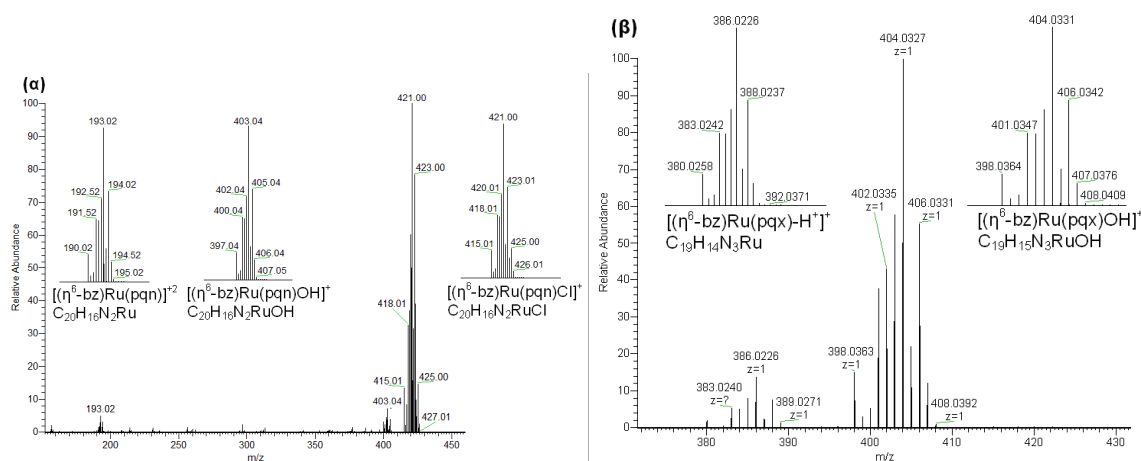
Έπειτα από την προσθήκη ενός ισοδύναμου  $\text{AgNO}_3$  και την συνεχή καταγραφή φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR παρατηρήθηκε σταδιακή μείωση της ποσότητας του συμπλόκου (Ru-Cl) και ταυτόχρονη αύξηση της ποσότητας του υδρολυμένου προϊόντος. Στο τέλος της υδρόλυσης τα σύμπλοκα φτάνουν σε ισορροπία και τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR παραμένουν αμετάβλητα. Έπειτα από προσθήκη ενός ακόμα ισοδύναμου  $\text{AgNO}_3$  και την λήψη φάσματος  $^1\text{H}$  NMR παρατηρούμε μόνο το υδρολυμένο προϊόν (Εικόνα 3.25., Εικόνα Π.24. και Εικόνα Π.25.).



**Εικόνα 3.25.** Απεικόνιση της περιοχής 7,6-9,5 ppm του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\eta)\text{Cl}]\text{Cl}$  στους 298 K σε  $\text{D}_2\text{O}$ . (α) σε συγκέντρωση 20 mM (0,010 mmol), 3 ημέρες μετά την παρασκευή του δείγματος, (β) μετά την προσθήκη ενός ισοδύναμου  $\text{AgNO}_3$  (0,01 mmol) η αντίδραση της υδρόλυσης ξεκινάει. Το φάσμα καταγράφηκε μετά από 60 λεπτά, (γ) το φάσμα του ίδιου δείγματος στην ισορροπία μετά από 3 ημέρες και (δ) το φάσμα του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\eta)\text{Cl}]\text{Cl}$  μετά την προσθήκη δύο ισοδυνάμων  $\text{AgNO}_3$  (0,020 mmol). Ο αστερίσκος (\*) στα φάσματα (β) και (γ) υποδηλώνει το υδρολυμένο προϊόν.

Τα φάσματα HR-ESI-MS των συμπλόκων (**1'**), (**2'**) (**3'**) και (**4'**) σε  $\text{H}_2\text{O}$ , μετά από 24 ώρες επώασης στους 298 K, έδειξαν την ύπαρξη παραπάνω του ενός συμπλόκου, σε πολύ μικρό ποσοστό, όπως άλλωστε παρατηρήσαμε και στα αντίστοιχα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR. Έτσι και στα τρία φάσματα των παραπάνω συμπλόκων υπάρχει η αναμενόμενη κορυφή του (Ru-Cl), η οποία συμπίπτει τόσο σε τιμή όσο σε ισοτοπική κατανομή με το αντίστοιχο μονοφορτιακό κατιόν (Εικόνα 3.26<sup>α</sup> και Εικόνα Π.26.). Επίσης και στα τρία σύμπλοκα παρατηρήθηκε μια κορυφή, που αντιστοιχεί στο μονοφορτιακό ιόν  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{OH}]^+$ , κάτι που δεν παρατηρήθηκε στην μελέτη υδρόλυσης των αντίστοιχων συμπλόκων με το p-κουμένιο. Ακόμα στο σύμπλοκο (**1'**) παρατηρήθηκε ακόμα μια κορυφή που αποδόθηκε στο διφορτιακό κατιόν  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\eta)]^{+2}$ , το οποίο έχει προκύψει από το σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\eta)(\text{H}_2\text{O})]^{+2}$  έπειτα από απόσπαση ενός μορίου νερού στην αέρια φάση [85, 145].

Έπειτα από απομάκρυνση και του ενταγμένου χλωρίου από τα παραπάνω σύμπλοκα, με προσθήκη 2 ισοδύναμων  $\text{AgNO}_3$ , αλλά και του  $\text{AgCl}$ , λήφθηκαν εκ νέου φάσματα HR-ESI-MS (Εικόνα 3.26<sup>β</sup> και Εικόνα Π.27.). Τα προκύπτοντα φάσματα παρουσιάζουν κυρίως μια κορυφή, η οποία αντιστοιχεί στο μονοφορτιακό ιόν  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{OH}]^+$ . Ακόμα στα σύμπλοκα (1') και (2') παρατηρήθηκε ένα σύμπλεγμα κορυφών, μικρότερης έντασης, που αποδόθηκε στο μονοφορτιακό κατιόν  $\{[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{-H}^+]\}^+$ . Δεδομένου ότι, η τιμή της  $pK_a$  των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{H}_2\text{O}]^+$  είναι μικρότερη από αυτή των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{H}_2\text{O}]^+$ , θεωρούμε ότι η ύδροξυ μορφή (Ru-OH) των συμπλόκων αυτών έχει προέλθει από την μορφή (Ru-H<sub>2</sub>O), μετά από τη σχετική αποπρωτονίωση και λόγω της γρήγορης κινητικής στην χρονική κλίμακα του NMR διακρίνουμε μόνο ένα υδρολυμένο προϊόν αντί για δύο. Για το λόγο αυτό δεν υπολογίσθηκαν οι παράμετροι της υδρόλυσης των συμπλόκων (1'), (2'), (3') και (4').



**Εικόνα 3.26.** Φάσματα HR-ESI-MS α) του συμπλόκου  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-bz})(\text{pq}\eta)\text{Cl}]\text{Cl}$ , σε  $\text{H}_2\text{O}$  έπειτα από 24 h στους 298 K και β) του συμπλόκου  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-bz})(\text{pq}\chi)\text{Cl}]\text{Cl}$ , σε  $\text{H}_2\text{O}$  έπειτα από προσθήκη δύο ισοδύναμων  $\text{AgNO}_3$  στους 298 K. Επίσης απεικονίζονται και τα θεωρητικώς υπολογισμένα φάσματα για τα κατιόντα που αποδίδονται.

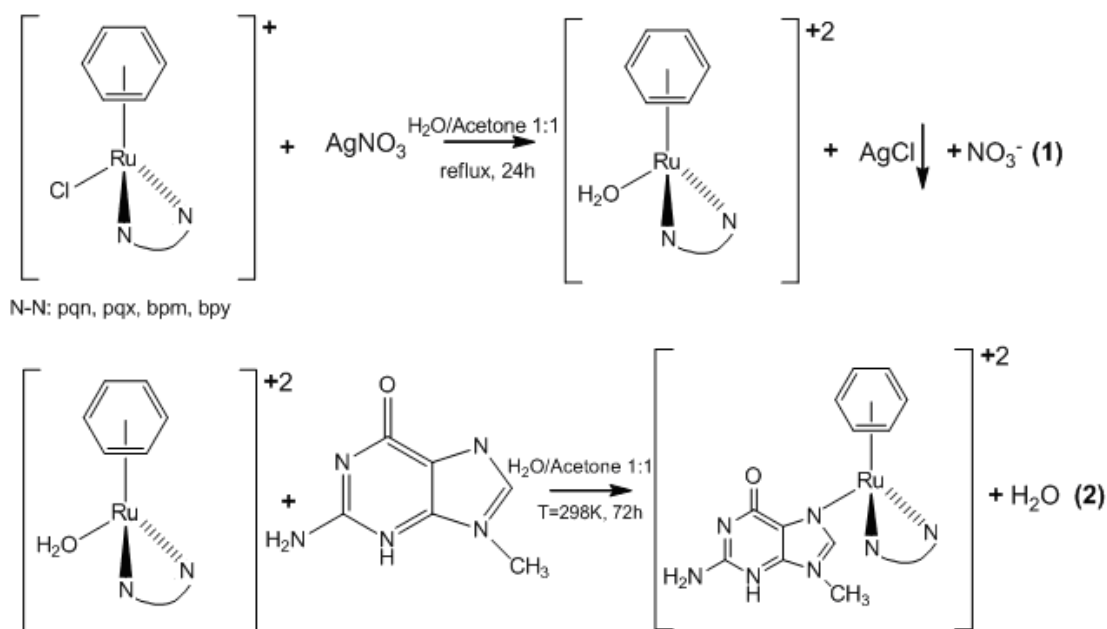
**Πίνακας 3.12.** Απόδοση των κορυφών των φασμάτων ESI-MS των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]^+$  και της μορφής  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ , όπου N-N': ρρη (1'), ρqx (2'), ρbqx (3') και bpm (4'). Σε παρένθεση φαίνονται οι τιμές των λόγων m/z των θεωρητικών παραγόμενων φασμάτων.

| Σύμπλοκα | $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]^+$ | $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{OH}]^+$ | $\{[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')]\text{-H}^+\}^+$ | $\{[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')]\}^{2+}$ |
|----------|---|---|---|---|
| 1'       | 421,0037 (421,0040)                                     | 403,0382 (403,0379)                                     | -   | 193,0174 (193,0174)                                   |
| 2'       | 421,9957 (421,9993)                                     | 404,0303 (404,0331)                                     | -   | -   |
| 3'       | 472,0154 (472,0149)                                     | 454,0506 (454,0488)                                     | -   | -   |
| 4'       | 372,9780 (372,9789)                                     | 355,0130 (355,0127)                                     | -   | -   |
| 1''      | -   | 403,0375 (403,0379)                                     | 385,0267 (385,0273)   | -   |
| 2''      | -   | 404,0327 (404,0331)                                     | 386,0226 (386,0226)   | -   |
| 3''      | -   | 454,0483 (454,0488)                                     | -   | -   |
| 4''      | -   | 355,0128 (355,0127)                                     | -   | -   |

### 3.4. Σύνθεση και χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ .

#### 3.4.1. Σύνθεση των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ .

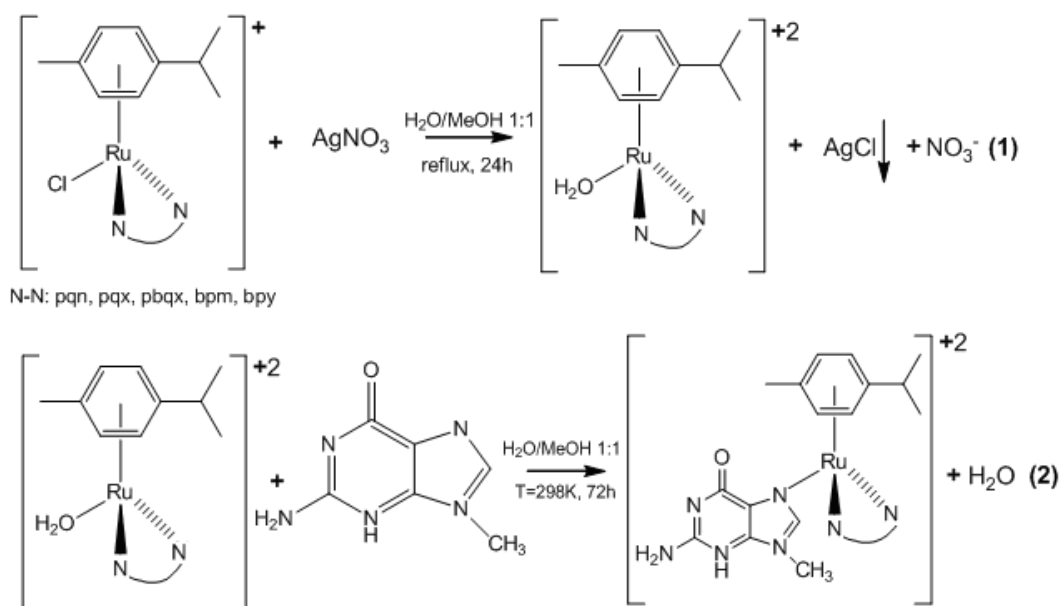
Τα σύμπλοκα της μορφής  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , όπου N-N': ρη (12G), ραχ (13G), βρμ (14G) και βρυ (15G) συντέθηκαν σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο γίνεται απομάκρυνση του ενταγμένου Cl, το οποίο επιτυγχάνεται έπειτα από αντίδραση του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$  με ένα ισοδύναμο  $\text{AgNO}_3$  σε μείγμα διαλυτών  $\text{H}_2\text{O}/\text{ακετόνης}$  αναλογίας 1:1. Στο δεύτερο στάδιο, έπειτα από απομάκρυνση του  $\text{AgCl}$ , τα προκύπτοντα κατιονικά σύμπλοκα αντιδρούν με τρία ισοδύναμα 9-μεθυλογουανίνης (9MeG). Τέλος από τα διαλύματα τους λαμβάνονται τα τελικά σύμπλοκα ως  $\text{PF}_6^-$  άλατα.



**Εικόνα 3.27.** Απεικόνιση των αντιδράσεων σύνθεσης των συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)]\text{PF}_6$  όπου (N-N'): ρηη, ραχ, βρμ και βρυ.

Για την σύνθεση των συμπλόκων με γενικό τύπο:  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , όπου N-N': ρη (16G), ραχ (17G), ρβαχ (18G), βρμ (19G) και βρυ (20G) ακολουθήθηκε παρόμοια πειραματική πορεία με την μόνη διαφορά αντί για μείγμα διαλυτών  $\text{H}_2\text{O}/\text{ακετόνης}$  χρησιμοποιήθηκε το μείγμα  $\text{H}_2\text{O}/\text{μεθανόλης}$ , λόγω διαφοράς στην διαλυτότητα των αρχικών συμπλόκων.





**Εικόνα 3.28.** Απεικόνιση των αντιδράσεων σύνθεσης των συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)]\text{PF}_6$  όπου (N-N'): ρqη, ρqχ, ρβqχ, βρm και βργ.

### 3.4.2. Χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ .

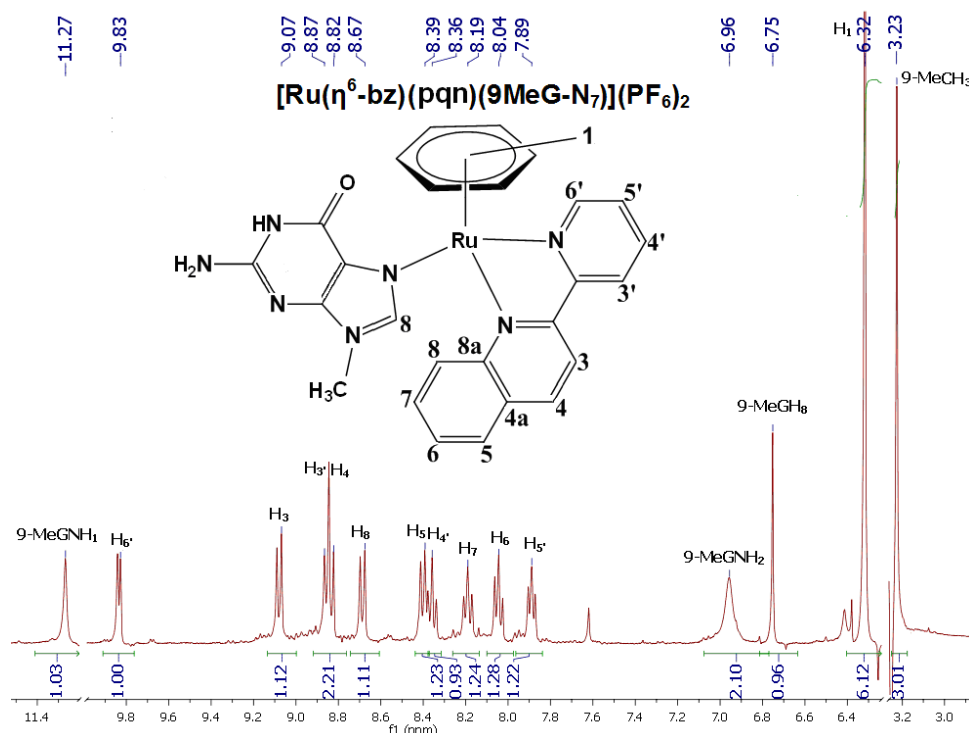
Ο χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$  έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητισμού πρωτονίου και με φασματομετρία μάζας με ιονισμό Electrospray (ESI-MS).

#### 3.4.2.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ .

Στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR των συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , διακρίνονται οι κορυφές όλων των πρωτονίων του βενζολίου, της 9-μεθυλογουανίνης καθώς και εκείνες του αντίστοιχου χηλικού υποκαταστάτη. Η απόδοση των ταινιών έγινε με βάση τα φάσματα 2D COSY και NOESY του κάθε συμπλόκου (Εικόνα Π.28-Π.30.). Γενικά οι κορυφές των πρωτονίων των χηλικών υποκαταστατών των συμπλόκων φαίνονται στην περιοχή από 7,8 έως 10,2 ppm, με την πλειοψηφία αυτών να βρίσκονται σε υψηλότερες τιμές ppm σε σχέση με τα αντίστοιχα πρόδρομα σύμπλοκα  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ . Επίσης τα έξι χημικώς ισοδύναμα πρωτόνια του βενζολίου δίνουν μια χαρακτηριστική απλή κορυφή, υψηλής έντασης, που κυμαίνεται από 6,32 έως 6,38 ppm. Τέλος τα επτά πρωτόνια της 9MeG, όπως αναμένεται, εμφανίζουν τέσσερις κορυφές, που αντιστοιχούν στα πρωτόνια H<sub>8</sub>, NH<sub>1</sub>, NH<sub>2</sub> και -CH<sub>3</sub>.

Πιο συγκεκριμένα, στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου με το ρqη (**12G**) (Εικόνα 3.29.) τα πρωτόνια H<sub>3</sub> και H<sub>6'</sub> βρέθηκαν στα 9,07 και 9,83 ppm αντίστοιχα μετατοπισμένα κατά +0,16

ppm σε σχέση με το σύμπλοκο (**1**). Αντίθετα η κορυφή του H<sub>8</sub> μετατοπίζεται σε χαμηλότερες τιμές ppm, έχοντας μάλιστα και την μεγαλύτερη τιμή σε σύγκριση με αυτές των άλλων πρωτονίων του ρqη (0,22 ppm). Η μετατόπιση αυτή δεν είναι αναμενόμενη και θα συζητηθεί παρακάτω. Οι υπόλοιπες κορυφές μετατοπίζονται ελάχιστα (<0,1 ppm).

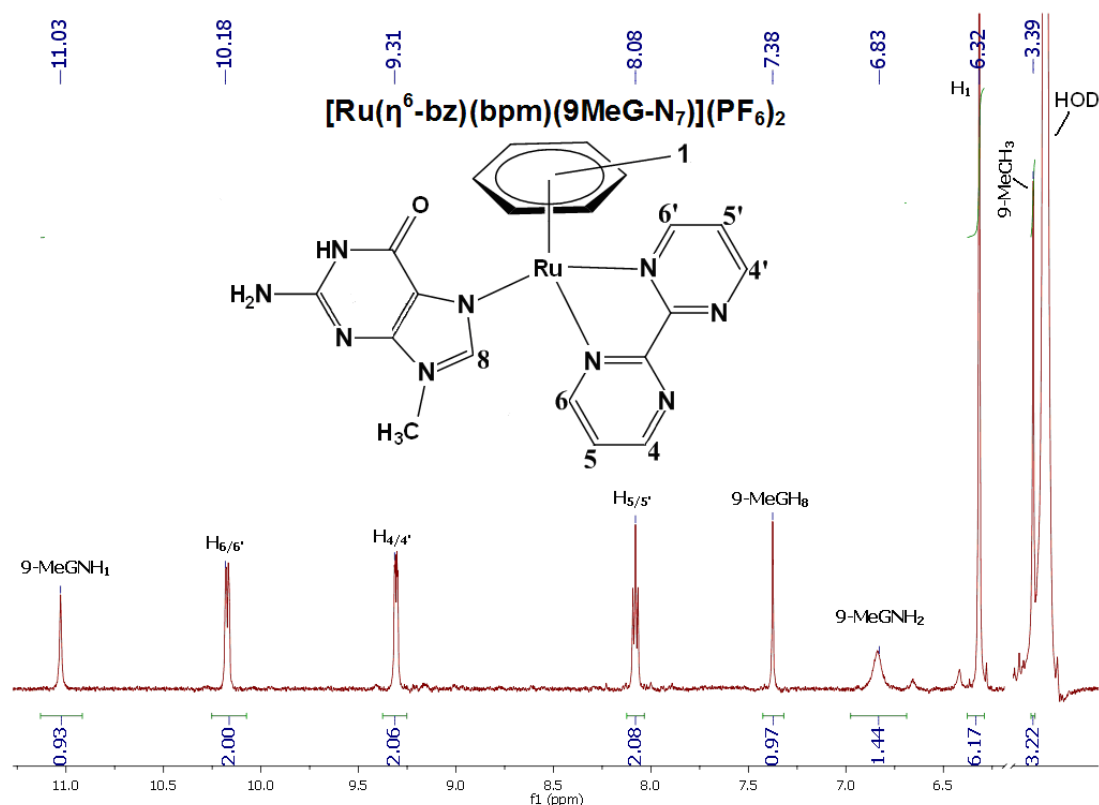


**Εικόνα 3.29.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\text{q}\eta)(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.

Τα πρωτόνια των χηλικών υποκαταστατών των υπολοίπων σύμπλοκων, του ίδιου γενικού τύπου, παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά. Για παράδειγμα στο σύμπλοκο (**13G**), που έχει ως υποκαταστάτη το ρqχ, το H<sub>3</sub> (το πιο αποπροστατευμένο πρωτόνιο σε σχέση με τα άλλα πρωτόνια του ρqχ) έχει μετατόπιση +0,1 ppm (**Εικόνα Π.31.**). Επίσης η διπλή κορυφή του πρωτονίου H<sub>8</sub> βρέθηκε να μετακινείται σε μικρότερα ppm, όπως παρατηρήσαμε και στο σύμπλοκο (**12G**).

Ακόμη, σε όλα τα σύμπλοκα η κορυφή του βενζολίου μετατοπίζεται σε μεγαλύτερες τιμές ppm, μετατόπιση όμως που δεν ξεπερνά τα 0,15 ppm. Μάλιστα στο φάσμα του συμπλόκου (**14G**) η κορυφή αυτή βρέθηκε στα 6,32 ppm (**Εικόνα 3.30.**), έχοντας μάλιστα και την μικρότερη μετακίνηση, μόλις +0,04 ppm. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν ότι η ένταξη της 9MeG επηρεάζει ελάχιστα το δεσμό Ru-bz. Την ίδια συμπεριφορά παρουσιάζουν τα

πρωτόνια του βενζολίου σε ανάλογα σύμπλοκα, όπως για παράδειγμα στο  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpy}(\text{OH})\text{O})(9\text{-EtG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , όπου παρατηρείται μετατόπιση κατά +0,15 ppm [146].



**Εικόνα 3.30.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpm})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.

Τα πρωτόνια της 9-μεθυλογουανίνης δίνουν τέσσερις κορυφές. Η κορυφή του ίμινου πρωτονίου (NH) παρατηρείται πάνω από τα 11 ppm. Συγκεκριμένα στα σύμπλοκα (**12G**) και (**13G**) βρέθηκε στα 11,27 και 11,21 ppm αντίστοιχα, ενώ στα σύμπλοκα (**14G**) και (**15G**) παρατηρήθηκε λίγο χαμηλότερα στα 11,03 ppm. Ακόμα η κορυφή αυτή, σε όλα τα σύμπλοκα, μετατοπίζεται σε χαμηλότερα πεδία σε σχέση με την ελεύθερη 9-μεθυλογουανίνη (10,51 ppm [Εικόνα Π.32.](#)). Την ίδια συμπεριφορά εμφανίζουν και τα πρωτόνια της εξωκυκλικής αμινομάδας. Αναλυτικότερα η ευρεία κορυφή αυτών των πρωτονίων μετατοπίζεται, σε όλα τα σύμπλοκα, σε ένα εύρος τιμών από +0,40 ppm έως και +0,53 ppm, δηλαδή κατά τρόπο ανάλογο του ίμινο πρωτονίου. Για παράδειγμα στο σύμπλοκο (**13G**) οι κορυφές του  $-\text{NH}_1$  του  $-\text{NH}_2$  μετατοπίζονται κατά +0,68 ppm και +0,49 ppm αντίστοιχα, ενώ στο σύμπλοκο (**15G**) οι ίδιες κορυφές μετατοπίζονται λιγότερο δηλαδή κατά +0,50 ppm και 0,42 ppm. Αντίθετα οι κορυφές των υπόλοιπων πρωτονίων της 9MeG μετακινήθηκαν σε υψηλότερα πεδία.

Συγκεκριμένα η απλή κορυφή του πρωτονίου H<sub>8</sub> και στα τέσσερα σύμπλοκα βρέθηκε κάτω από τα 7,40 ppm, ενώ στην ελεύθερη 9-μεθυλογουανίνη το H<sub>8</sub> βρίσκεται στα 7,63 ppm. Μάλιστα στο σύμπλοκο (**12G**) η συγκεκριμένη κορυφή παρατηρήθηκε στα 6,75 ppm, έχοντας μετατόπιση -0,88 ppm! Τέλος τα πρωτόνια της μεθυλομάδας φαίνονται να επηρεάζονται λιγότερο. Έτσι η απλή κορυφή που αντιστοιχεί στη μεθυλομάδα παρατηρήθηκε κοντά στη κορυφή του νερού (~3,30 ppm), ενώ στην ελεύθερη γουανίνη είναι σαφώς ψηλότερα, στα 3,50 ppm. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα (Πίνακα 3.13.).

**Πίνακας 3.13.** Τιμές των ταινιών <sup>1</sup>H NMR, σε ppm, των πρωτονίων των συμπλόκων της μορφής [(η<sup>6</sup>-bz)Ru(N-N')(9MeG-N<sub>7</sub>)]PF<sub>6</sub>, όπου N-N': ρηη (**12G**), ραχ (**13G**), βρη (**14G**) και βρυ (**15G**).

| Σύμπλοκα της μορφής [(η <sup>6</sup> -bz)Ru(N-N')(9MeG-N <sub>7</sub> )]PF <sub>6</sub> |                  |       |       |       |       |
|---|------------------|-------|-------|-------|-------|
|   | H                | (12G) | (13G) | (14G) | (15G) |
| βενζόλιο  | H1               | 6,32  | 6,38  | 6,32  | 6,30  |
|   | H3               | 9,07  | 10,17 | -     | 8,59  |
|   | H4               | 8,82  | -     | 9,31  | 8,32  |
|   | H5               | 8,39  | 8,48  | 8,08  | 7,87  |
|   | H6               | 8,04  | 8,27  | 10,18 | 9,89  |
|   | H7               | 8,19  | 8,27  | -     | -     |
|   | H8               | 8,67  | 8,67  | -     | -     |
|   | H3'              | 8,87  | 9,08  | -     | 8,59  |
|   | H4'              | 8,39  | 8,44  | 9,31  | 8,32  |
|   | H5'              | 7,89  | 7,94  | 8,08  | 7,87  |
| 9MeG-N <sub>7</sub>   | H6'              | 9,83  | 9,86  | 10,18 | 9,89  |
|   | -NH <sub>1</sub> | 11,27 | 11,21 | 11,03 | 11,03 |
|   | -NH <sub>2</sub> | 6,96  | 6,92  | 6,83  | 6,85  |
|   | H8               | 6,75  | 6,74  | 7,38  | 7,17  |
|   | -CH <sub>3</sub> | 3,23  | 3,21  | 3,39  | 3,39  |

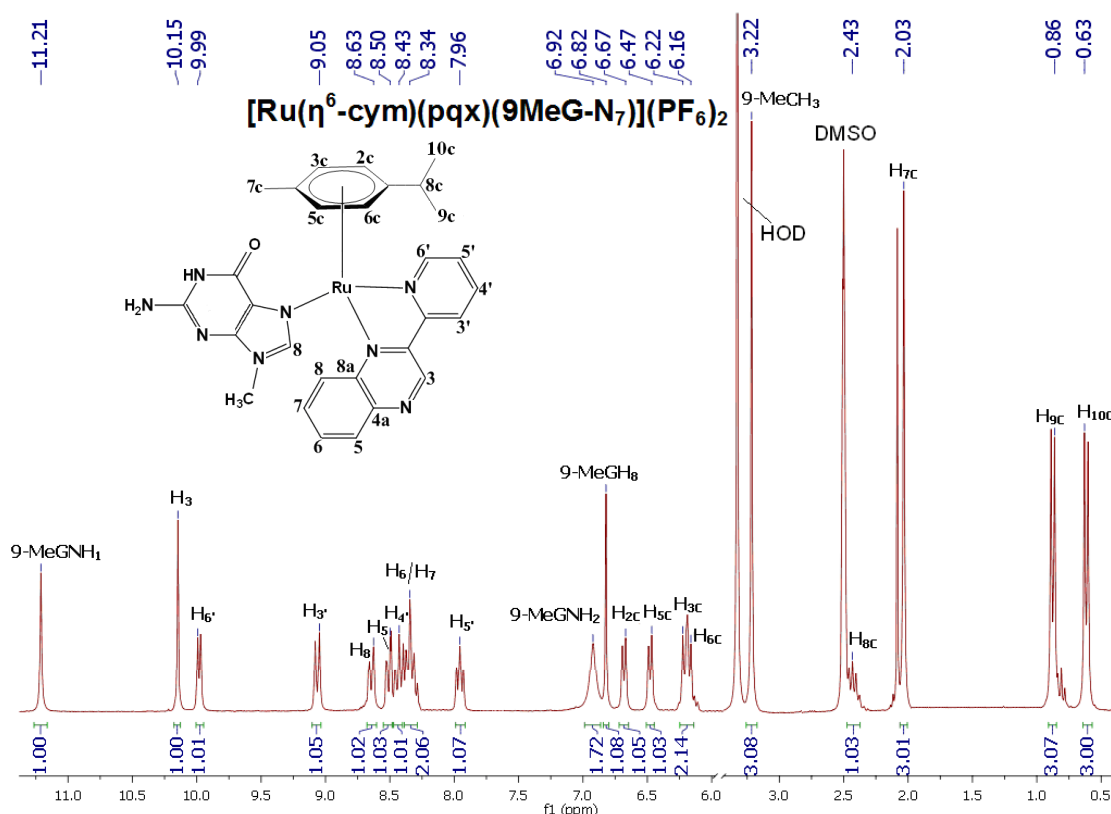
#### 3.4.2.2. Απόδοση των σημάτων <sup>1</sup>H NMR των συμπλόκων της μορφής [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(N-N')(9MeG-N<sub>7</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>.

Τα φάσματα <sup>1</sup>H NMR των συμπλόκων της μορφής [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(N-N')(9MeG-N<sub>7</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> αποτελούνται από τις κορυφές των πρωτονίων του χηλικού υποκαταστάτη, τις κορυφές των πρωτονίων της 9-μεθυλογουανίνης καθώς και από τις κορυφές των αρωματικών και αλειφατικών πρωτονίων του ρ-κουμενίου. Η απόδοση όλων των σημάτων συντονισμού έγιναν βάση τα φάσματα 2D COSY και NOESY (Εικόνα Π.33.).



των πρωτονίων του ιμιδαζολικού τμήματος (H<sub>8</sub> και -CH<sub>3</sub>) παρατηρήθηκαν σε χαμηλότερες τιμές ppm. Για παράδειγμα η κορυφή του ίμινιου πρωτονίου στο σύμπλοκο (**17G**) παρατηρήθηκε στα 11,21 ppm, δηλαδή 0,70 ppm υψηλότερα σε σχέση με την ελεύθερη γουανίνη, ενώ η μεθυλομάδα της 9MeG στο σύμπλοκο (**18G**) σημείωσε μετατόπιση -0,38 ppm (από τα 3,53 ppm βρέθηκε στα 3,15 ppm) (Εικόνα 3.32. Εικόνα Π.34.).

Τα αρωματικά πρωτόνια του κουμενίου φαίνονται και αυτά να έχουν παρόμοια συμπεριφορά με αυτή που έχουν εκείνα του βενζολίου, δηλαδή βρέθηκαν σε υψηλότερες τιμές ppm, σε σύγκριση με τα πρόδρομα σύμπλοκα της μορφής [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(N-N')Cl]PF<sub>6</sub>. Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι οι κορυφές των αρωματικών πρωτονίων του ρ-κουμενίου έχουν μεγαλύτερη μετατόπιση από αυτή που έχει η κορυφή των πρωτονίων του βενζολίου. Παραδείγματος χάρη, στο σύμπλοκο [(η<sup>6</sup>-bz)Ru(bpy)(9MeG-N<sub>7</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (**15G**) η κορυφή του βενζολίου μετατοπίστηκε μόλις +0,08 ppm, ενώ οι δύο διπλές κορυφές των αρωματικών πρωτονίων του κουμενίου στο σύμπλοκο [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(bpy)(9MeG-N<sub>7</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (**20G**) σημείωσαν μετατόπιση +0,23 και +0,15 ppm, αφού βρέθηκαν στα 6,47 και 6,16 ppm αντίστοιχα. (Εικόνα Π.35.-Π.36.). Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα (Πίνακα 3.14.).



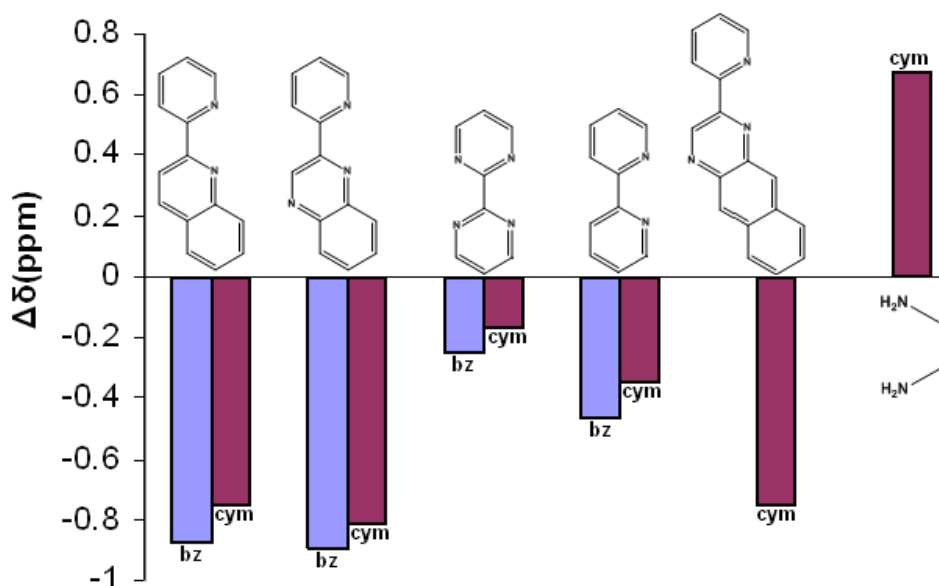
**Εικόνα 3.32.** Απεικόνιση του φάσματος <sup>1</sup>H NMR του συμπλόκου [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(ραχ)(9MeG-N<sub>7</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη DMSO-d<sub>6</sub> στους 298 K.

**Πίνακας 3.14.** Τιμές των ταινιών  $^1\text{H}$  NMR, σε ppm, των πρωτονίων των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')(\text{9MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , όπου N-N': pqr (16G), pqx (17G), pqbx (18G) brm (19G) και brv (20G).

| Σύμπλοκα της μορφής $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ |                  |       |       |       |       |       |
|---|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|   | H                | (16G) | (17G) | (18G) | (19G) | (20G) |
| p-κουμένιο  | H2c              | 6,60  | 6,68  | 6,74  | 6,52  | 6,47  |
|   | H3c              | 6,21  | 6,21  | 6,28  | 6,21  | 6,16  |
|   | H5c              | 6,36  | 6,47  | 6,60  | 6,21  | 6,16  |
|   | H6c              | 6,02  | 6,17  | 6,34  | 6,52  | 6,47  |
|   | H7c              | 2,07  | 2,03  | 2,09  | 1,87  | 1,84  |
|   | H8c              | 2,24  | 2,44  | 2,48  | 2,45  | 2,47  |
|   | H9c              | 0,80  | 0,86  | 0,87  | 0,93  | 0,86  |
|   | H10c             | 0,53  | 0,62  | 0,66  | 0,92  | 0,86  |
| N-N'  | H3               | 9,07  | 10,15 | 10,11 | -     | 8,58  |
|   | H4               | 8,81  | -     | -     | 9,32  | 8,33  |
|   | H5               | 8,42  | 8,51  | 9,22  | 8,08  | 7,87  |
|   | H6               | 8,09  | 8,33  | 8,52  | 10,16 | 9,86  |
|   | H7               | 8,29  | 8,33  | 7,94  | -     | -     |
|   | H8               | 8,71  | 8,63  | 7,94  | -     | -     |
|   | H9               | -     | -     | 8,61  | -     | -     |
|   | H10              | -     | -     | 9,29  | -     | -     |
|   | H3'              | 8,85  | 9,06  | 9,08  | -     | 8,58  |
|   | H4'              | 8,37  | 8,42  | 8,48  | 9,32  | 8,33  |
| 9MeG-N <sub>7</sub>   | H5'              | 7,90  | 7,95  | 8,00  | 8,08  | 7,87  |
|   | H6'              | 9,95  | 9,99  | 10,00 | 10,16 | 9,86  |
|   | -NH <sub>1</sub> | 11,22 | 11,21 | 11,26 | 11,04 | 11,03 |
|   | -NH <sub>2</sub> | 6,93  | 6,92  | 6,91  | 6,86  | 6,86  |
|   | H8               | 6,88  | 6,82  | 6,88  | 7,46  | 7,28  |
|   | -CH <sub>3</sub> | 3,23  | 3,22  | 3,15  | 3,39  | 3,40  |

### 3.4.2.3. Προστασία του πρωτονίου H<sub>8</sub> της 9-μεθυλογουανίνης.

Όπως αναφέραμε και παραπάνω το σήμα του πρωτονίου H<sub>8</sub> της 9MeG-N<sub>7</sub> στα φάσματα <sup>1</sup>H NMR των συμπλόκων μετατοπίστηκε, απρόσμενα, σε χαμηλότερες τιμές ppm, παρόλη την ένταξη της μέσω του N7. Στη παρακάτω εικόνα φαίνεται η μετατόπιση του H<sub>8</sub> για σύμπλοκα του τύπου [(η<sup>6</sup>-arene)Ru(N-N')(9MeG-N<sub>7</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, όπου: η<sup>6</sup>-arene = bz ή p-cym και N-N' = ρηη, ραχ, βρμ, βρυ, ρβαχ και εν.



**Εικόνα 3.33.** Διαγραμματική απεικόνιση της μετατόπιση του πρωτονίου H<sub>8</sub> της 9MeG-N<sub>7</sub> στα σύμπλοκα της μορφής [(η<sup>6</sup>-arene)Ru(N-N')(9MeG-N<sub>7</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>.

Επίσης, με βάση το παραπάνω διάγραμμα, μπορούμε εύκολα να διακρίνουμε ότι στο σύμπλοκο με την εν το πρωτόνιο H<sub>8</sub> μετακινείται σε υψηλότερες τιμές ppm, που είναι και το αναμενόμενο. Ωστόσο, στα σύμπλοκα που φέρουν αρωματικούς χηλικούς υποκαταστάτες έχουμε μετατόπιση της κορυφής σε λιγότερα ppm. Συγκεκριμένα στα σύμπλοκα με χηλικό υποκαταστάτη το βρυ ή το βρμ έχουμε μετατόπιση του H<sub>8</sub> σε χαμηλότερες τιμές ppm, η οποία δεν ξεπερνά τα 0,5 ppm. Στα υπόλοιπα σύμπλοκα, που το ρουθίνιο συνδέεται με υποκαταστάτες με παραπάνω από ένα αρωματικό δακτύλιο (ρηη, ραχ ή ρβαχ), η προστασία του H<sub>8</sub> είναι μεγαλύτερη καθώς η απλή κορυφή του βρέθηκε μετατοπισμένη μέχρι και 0,9 ppm χαμηλότερα (6,74 ppm στο σύμπλοκο **13G**). Ακόμα συγκρίνοντας τις τιμές της διαφοράς Δδ των συμπλοκών του βενζολίου με εκείνες του p-κουμενίου, μπορούμε να συμπεράνουμε πως η φύση του αρενίου δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μετατόπιση του H<sub>8</sub>. Παρόλα αυτά στη περίπτωση του βενζολίου η διαφορά αυτή έχει ελαφρώς υψηλότερες τιμές, επιβεβαιώνοντας τον ισχυρότερο χαρακτήρα δότη του βενζολίου έναντι του p-κουμενίου [147].



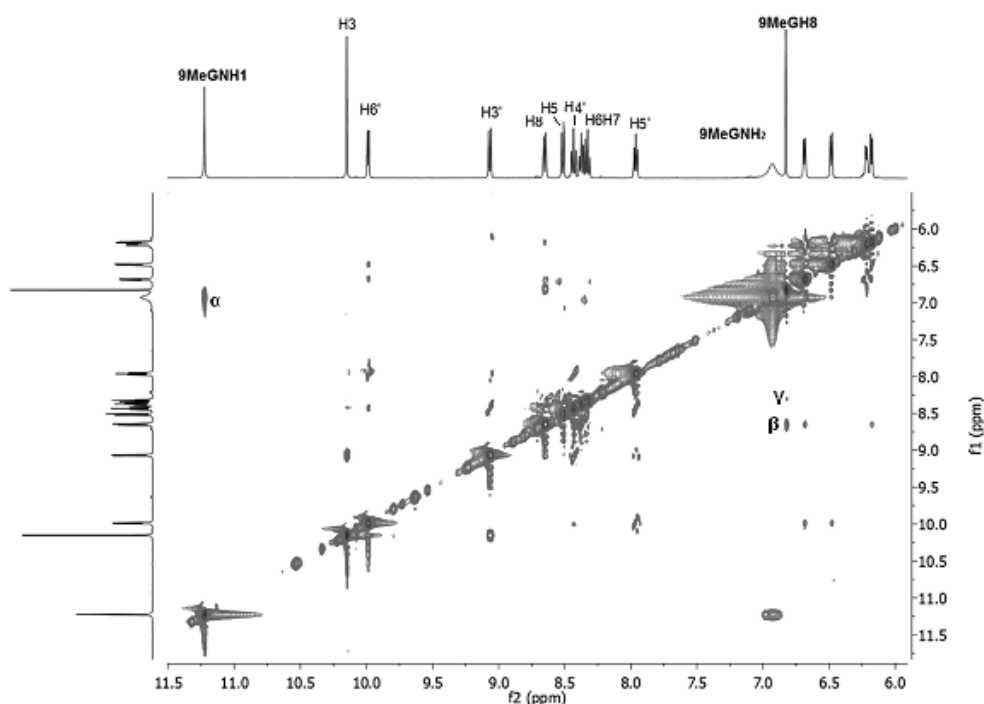
Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε σε ανάλογα σύμπλοκα του ρουθηνίου με διδοντικούς υποκαταστάτες. Ένα τέτοιο σύμπλοκο είναι το  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{acac})(9\text{-EtG})]^{2+}$ , όπου acac: ακετυλοακετόνη. Σε αυτό το σύμπλοκο η κορυφή του H8 σημείωσε μετατόπιση -0,15 ppm [148]. Στη περίπτωση αυτή προτάθηκε ότι η προστασία του H8 οφείλεται στη δημιουργία δεσμού υδρογόνου ανάμεσα στο υδρογόνο της ένολο μορφής της 9-αιθυλογουανίνης (C6OH) και του ατόμου του οξυγόνου της ακετυλοακετόνης. Επίσης έχει μελετηθεί η επίδραση της NH<sub>3</sub> στη μετατόπιση της κορυφής του H8 στα σύμπλοκα  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{NH}_3)(9\text{-EtG})\text{Cl}]^+$  και  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{NH}_3)(9\text{-EtG})_2]^{2+}$ . Και στα δύο σύμπλοκα παρατηρήθηκε η αναμενόμενη μετατόπιση, σε χαμηλότερα πεδία, της κορυφής του H8, +0,12 ppm στο σύμπλοκο με τον ένα μόριο γουανίνης και + 0,3 ppm σε εκείνο με τα δύο [149]. Μετατόπιση του H8 σε χαμηλότερες τιμές ppm (-0,88 ppm) διαπιστώθηκε και στη περίπτωση του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{LH})(9\text{-MeG})](\text{PF}_6)_2$ , όπου L = 2-(2'-πυριδυλο)βενζυλιμιδαζόλιο [135]. Στη κρυσταλλική δομή του συμπλόκου αυτού παρατηρήθηκαν δεσμοί υδρογόνου ανάμεσα στο οξυγόνο του νουκλεοζίτη με το H6' του υποκαταστάτη και με το H5 του αρενίου. Έτσι έχουμε σταθεροποίηση της 9-MeG με τέτοιο τρόπο ώστε το H8 να είναι προσανατολισμένο προς το δακτύλιο του βενζυλιμιδαζολίου.

Στα φάσματα 2D NOESY των συμπλόκων (**12G-20G**) παρατηρήθηκαν NOE σήματα, τα οποία οφείλονται, είτε σε αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε πρωτόνια των ιδίων υποκαταστατών, είτε σε αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους υποκαταστάτες όπως στα πρωτόνια του χηλικού υποκαταστάτη και της 9MeG-N<sub>7</sub>. Τα πρώτα μάλιστα χρησιμοποιήθηκαν και για την απόδοση των κορυφών των πρωτονίων του κουμενίου (H<sub>2c</sub>, H<sub>3c</sub>, H<sub>5c</sub> και H<sub>6c</sub>) των συμπλόκων (**16G-20G**).

Στην περίπτωση των συμπλόκων (**12G**), (**13G**), (**16G**) και (**17G**) παρατηρήθηκε ένα ισχυρό, σε ένταση, NOE σήμα μεταξύ του πρωτονίου H8 του ρqh ή ρqx με το H8 της 9MeG-N<sub>7</sub>. Επιπλέον στην περίπτωση του συμπλόκου (**17G**) παρατηρήθηκε ακόμα ένα σήμα, μικρότερης έντασης, ανάμεσα στα πρωτόνια H6/H7 του ρqx και του πρωτονίου H8 της γουανίνης (Εικόνα 3.34.). Αντίστοιχα στο σύμπλοκο (**18G**), βρέθηκε σήμα NOE ανάμεσα στο H10 του ρbqx και στο H8 της 9MeG-N<sub>7</sub>. Ακόμα και στην περίπτωση με το bpm εμφανίστηκαν NOE σήματα (Εικόνα Π.30.), μικρής έντασης, ανάμεσα στο γειτονικό πρωτόνιο του N<sub>7</sub> της γουανίνης και στο H<sub>6</sub>/H<sub>6'</sub> της διπυριμιδίνης (Πίνακα 3.15.). Άλλωστε ανάλογο σήμα έχει βρεθεί, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, στο σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bpm})(9\text{-EtG})]^{2+}$  (bpm H<sub>6</sub>/H<sub>6'</sub> και 9EtGH8) [144].

Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι ο δακτύλιος της πουρίνης είναι προσανατολισμένος κατά τέτοιο τρόπο ώστε το H<sub>8</sub> του ιμιδαζολίου να βρίσκεται πάνω από τον αρωματικό δακτύλιο του N-N'. Το γεγονός αυτό ερμηνεύει τόσο την μεγάλη προστασία του H<sub>8</sub> της 9MeG-N<sub>7</sub> όσο και την μετάτοπιση, σε χαμηλότερες τιμές ppm, της κορυφής του H<sub>8</sub> στα σύμπλοκα με ρqh και ρqx. Με αυτόν τον προσανατολισμό, δεν υπάρχει ελεύθερη περιστροφή γύρω από τον δεσμό Ru-N<sub>7</sub>, παρεμποδιζόμενη κυρίως από τον ογκώδη υποκαταστάτη. Επίσης

τυχόν παρεμπόδιση από την μεθυλομάδα ή την ισοπροπυλομάδα του *p*-κουμενίου πρέπει να θεωρηθεί μηδαμινή, καθώς σε όλα τα σύμπλοκα, ανεξάρτητα της φύσης του αρενίου, παρατηρήθηκαν παρόμοια NOE σήματα.



**Εικόνα 3.34.** Απεικόνιση της περιοχής του φάσματος 2D NOESY του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pqx})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$  (500 MHz, mixing time 500 ms in  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K. Επισημάνση των NOE σημάτων: (α)  $9\text{MeGNH}_1\text{-}9\text{MeGNH}_2$ , (β)  $9\text{MeGH}_8\text{-pqxH}_6$ , (γ)  $9\text{MeGH}_8\text{-pqxH}_6\text{H}_7$ .

**Πίνακας 3.15.** NOE σήματα του πρωτονίου  $\text{H}_8$  της  $9\text{MeG-N}_7$  με τα πρωτόνια των συμπλόκων του γενικού τύπου  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')](9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ .

|             |  |
|-------------|--|
| <b>pqx</b>  | <b>H<sub>8</sub></b>                                   |
| <b>brm</b>  | <b>H<sub>6</sub> ή H<sub>6</sub>'</b>                  |
| <b>pqx</b>  | <b>H<sub>8</sub> και H<sub>6</sub> ή H<sub>7</sub></b> |
| <b>rbqx</b> | <b>H<sub>10</sub></b>                                  |

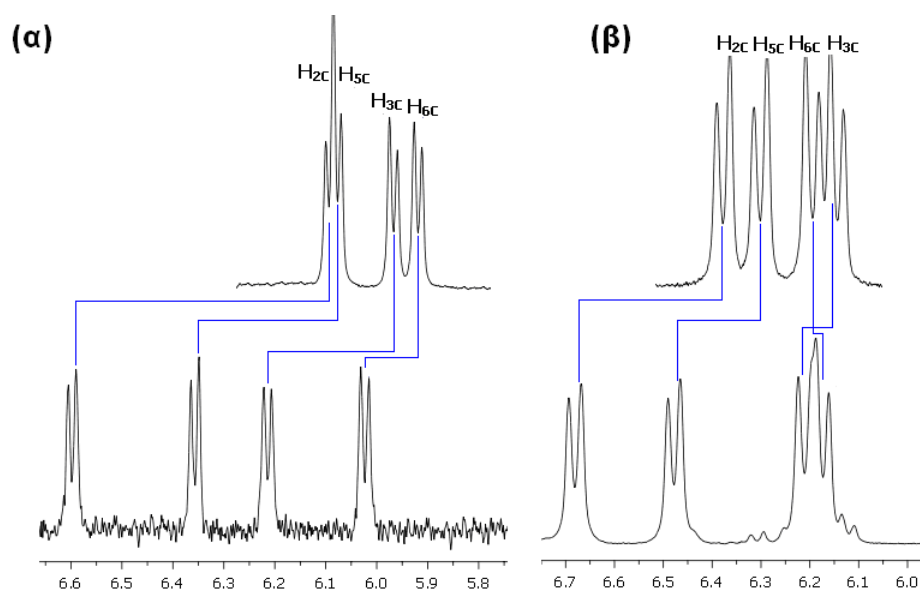
#### 3.4.2.4. Αποπροστασία του πρωτονίου -NH1 της 9-μεθυλογουανίνης.

Σε όλα τα σύμπλοκα (**12G-20G**), που μελετήθηκαν, παρατηρήθηκαν μεγάλες μετατοπίσεις της απλής κορυφής του -NH1 (από +0,5 έως και + 0,8 ppm), που υποδεικνύουν μείωση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του H1 και πιθανή εξασθένηση του δεσμού μεταξύ του ατόμου N1 και H1. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, κατά την ένταξη των 9-υποκατεστημένων 6-οξοπουρινών σε μέταλλο, μέσω του N7, προκαλείται αύξηση στην τιμή της σταθεράς διάστασης  $K_a$  του δεσμού N1-H κατά 1,2 - 2,0 λογαριθμικές μονάδες, κάτι που θα έπρεπε να είναι ανεξάρτητο από τη φύση του χηλικού υποκαταστάτη [150]. Παρόλα αυτά, ελέγχοντας προσεκτικά τον παρακάτω πίνακα (Πίνακα 3.16.) βλέπουμε ότι η έκταση της μετατόπισης του NH1 είναι συνάρτηση της φύσης του χηλικού υποκαταστάτη και ανάλογη με τη μετατόπιση του H<sub>8</sub>. Δεδομένου ότι η μετατόπιση του H<sub>8</sub> σχετίζεται με τη σχετική θέση του ως προς το σύστημα των αρωματικών δακτυλίων των χηλικών υποκαταστατών, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η αύξηση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας γύρω από το H<sub>8</sub> και κατά επέκταση στο πουρινικό δακτύλιο συμβάλλει, πιθανώς εμμέσα, στην απόσυρση ηλεκτρονιακής πυκνότητας από το NH1. Εναλλακτικά, ο προσανατολισμός της 9MeG-N<sub>7</sub> είναι τέτοιος, έτσι ώστε το 9MeGO6 να μπορεί να συμμετέχει σε δεσμούς υδρογόνου. Η δημιουργία τέτοιων δεσμών έχει ως αποτέλεσμα την εξασθένηση του δεσμού N1-H1. Για παράδειγμα στο σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{en})(9\text{-EtG})]^{2+}$  παρατηρήθηκε ισχυρός δεσμός υδρογόνου (μήκους 1,9 Å) ανάμεσα στα υδρογόνα της αμινομάδας της αυθυλένοδιαμίνης και του O6 της 9- αίθυλο γουανίνης [90]. Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση αυτής της αλληλεπίδρασης στη μετατόπιση του NH1, συντέθηκε το σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{en})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$  (**21G**) και καταγράφηκε το φάσμα <sup>1</sup>H NMR υπό τις ίδιες συνθήκες με τα εξεταζόμενα σύμπλοκα. Πράγματι, το σήμα του πρωτονίου NH1 μετατοπίστηκε προς υψηλότερα ppm κατά περίπου 0,80 ppm, επιβεβαιώνοντας ότι η συμμετοχή του O6 σε δεσμό υδρογόνου προκαλεί σημαντική αποπροστασία του πρωτονίου NH1.

**Πίνακας 3.16.** Τιμές διαφοράς ppm ( $\Delta\delta$ ) μεταξύ των κορυφών των πρωτονίων NH<sub>1</sub> και H<sub>8</sub> της ενταγμένης 9MeG-N<sub>7</sub> στα σύμπλοκα  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')](9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$  και των αντίστοιχων κορυφών στην ελεύθερη 9MeG. Οι μετατοπίσεις σε υψηλότερα ppm συμβολίζονται με (+), ενώ οι μετατοπίσεις σε χαμηλότερα ppm συμβολίζονται με (-).

|     | 12G   | 13G   | 14G   | 15G   | 16G   | 17G   | 18G   | 19G   | 20G   |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| NH1 | +0,76 | +0,70 | +0,52 | +0,52 | +0,71 | +0,72 | +0,75 | +0,53 | +0,52 |
| H8  | -0,87 | -0,88 | -0,25 | -0,46 | -0,77 | -0,83 | -0,75 | -0,17 | -0,35 |

Στην περίπτωση των συμπλόκων (**16G**) και (**17G**), όπως αναφέραμε και παραπάνω, οι κορυφές των πρωτονίων  $H_{2c}$  και  $H_{6'}$  μετατοπίστηκαν σημαντικά σε υψηλότερες τιμές ppm. Μάλιστα το πρωτόνιο  $H_{2c}$  επηρεάστηκε σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τα άλλα αρωματικά πρωτόνια του p-κουμενίου (Εικόνα 3.35.). Λαμβάνοντας υπόψη τη παραπάνω παρατήρηση και το μέγεθος αυτών των μετατοπίσεων (από +0,30 ppm έως και +0,52 ppm), μπορούμε να υποθέσουμε ότι αυτά τα δύο πρωτόνια ( $H_{2c}$  και  $H_{6'}$ ) πιθανόν να συμμετέχουν σε αλληλεπιδράσεις με το  $O_6$  της 9MeG. Ομοίως και στο σύμπλοκο (**20G**) τα αντίστοιχα πρωτόνια παρουσίασαν μετατοπίσεις, +0,23 ppm το  $H_{2c}$  και +0,26 ppm το  $H_{6'}$ , σαφώς μικρότερες από τις προαναφερθείσες, υποδεικνύοντας ασθενείς αλληλεπιδράσεις.



**Εικόνα 3.35.** Μέρος των φασμάτων  $^1H$  NMR, που δείχνουν τις μετατοπίσεις των κορυφών των αρωματικών πρωτονίων των συμπλόκων (α)  $[(\eta^6-cym)Ru(pqh)Cl]PF_6$  και (β)  $[(\eta^6-cym)Ru(pqx)Cl]PF_6$ , έπειτα από την ένταξη της 9MeG.

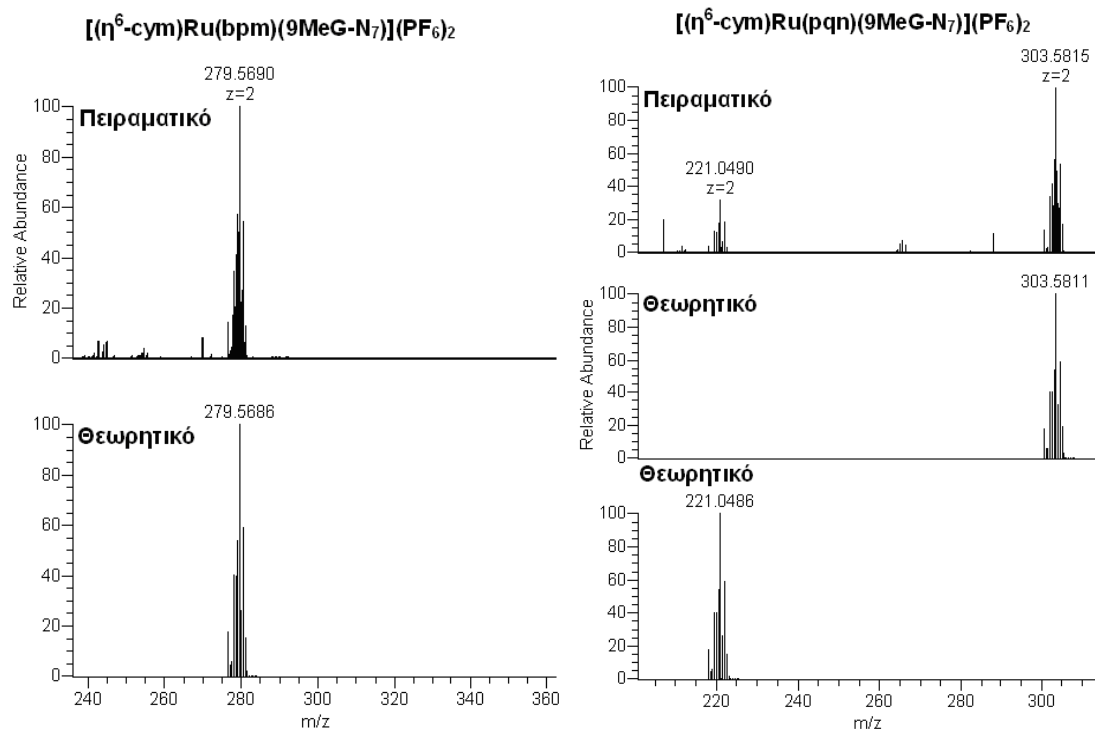
Από την άλλη, στα σύμπλοκα (**12G-15G**), οι κορυφές των πρωτονίων του βενζολίου δίνουν μόνο μία απλή κορυφή χωρίς να παρουσιάζουν αξιοσημείωτη μετατόπιση σε σχέση με τα πρόδρομα σύμπλοκα. Αυτό σημαίνει ότι τα πρωτόνια του βενζολίου παραμένουν ισοδύναμα και δεν συμμετέχουν σε αλληλεπιδράσεις με το 9-MeGO<sub>6</sub>. Το ίδιο παρατηρήθηκε και για τις κορυφές των πρωτονίων του  $H_{6'}$  των χηλικών υποκαταστατών. Μόνο στο σύμπλοκο (**15G**) η μετατόπιση του  $H_{6'}$  ήταν αξιοσημείωτη και ξεπερνούσε τα 0,25 ppm. Παρόλα αυτά το μέγεθος της μετατόπισης του ίμινω πρωτονίου και στα τέσσερα σύμπλοκα ήταν ανάλογο με εκείνο των αντίστοιχων συμπλόκων με το p-κουμένιο, κάτι που πιθανόν δείχνει ότι η αποπροστασία του δεν οφείλεται σε αλληλεπιδράσεις των πρωτονίων των υποκαταστατών (N-

Ν' ή η<sup>6</sup>-arene) με το 9-MeGO6, αλλά σχετίζεται, μάλλον με την αύξηση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του πουρινικού δακτυλίου λόγω της θέσης της 9MeG.

### 3.4.2.5. Απόδοση των κορυφών HR-ESI-MS των συμπλόκων της μορφής [(η<sup>6</sup>-arene)Ru(N-N')(9MeG-N<sub>7</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>.

Σε όλα τα φάσματα μάζας των συμπλόκων της μορφής [(η<sup>6</sup>-arene)Ru(N-N')(9MeG-N<sub>7</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, ως κύρια κορυφή, παρατηρήθηκε το αναμενόμενο διφορτιακό κατιόν [(η<sup>6</sup>-arene)Ru(N-N')(9MeG-N<sub>7</sub>)]<sup>2+</sup>. Για παράδειγμα στο σύμπλοκο (**19G**) παρατηρήθηκε μόνο μία κορυφή η οποία οφείλεται στο διφορτιακό κατιόν [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(bpm)(9MeG-N<sub>7</sub>)]<sup>2+</sup>, με λόγο m/z = 279,5690. Η κορυφή αυτή ταιριάζει τόσο σε τιμή όσο και σε ισοτοπική κατανομή με το θεωρητικό τύπο <sup>102</sup>RuC<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>9</sub>O (m/z = 279,5686) (Εικόνα 3.36.). Η ύπαρξη μόνο μίας ανάλογης κορυφής έχει αναφερθεί και στο αντίστοιχο σύμπλοκο [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(bpm)(9-EtG)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> [144]. Στο φάσμα του συμπλόκου (**16G**) εκτός από την κορυφή με λόγο m/z = 303,5815, που αντιστοιχεί στο διφορτιακό κατιόν [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(pqh)(9MeG-N<sub>7</sub>)]<sup>2+</sup>, παρατηρήθηκε ακόμα μία με λόγο m/z = 221,0490. Η κορυφή αυτή πιθανόν αντιστοιχεί στο ιόν {[(η<sup>6</sup>-cym)Ru(pqh)]-(9MeG-N<sub>7</sub>)]<sup>2+</sup>, δηλαδή χωρίς την 9MeG. Παρόμοιο ιόν είχε βρεθεί και στο φάσμα του συμπλόκου [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(rbm)(9MeG-N<sub>7</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, με τη διαφορά ότι σε αυτό το σύμπλοκο είχαμε και την απώλεια ενός πρωτονίου με αποτέλεσμα το συνολικό φορτίο του κατιόντος να είναι 1+ [135]. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι, στο φάσμα του συμπλόκου (**15G**) (Εικόνα Π.39.) εμφανίστηκαν δύο κορυφές. Η μία αποδόθηκε στο διφορτιακό κατιόν [(η<sup>6</sup>-bz)Ru(bpy)(9MeG-N<sub>7</sub>)]<sup>2+</sup> (κύρια κορυφή), ενώ η αλλή με τιμή m/z = 211,5193 πιθανόν να αντιστοιχεί στο κατιόν {[Ru(bpy)(9MeG-N<sub>7</sub>)]-(η<sup>6</sup>-bz)]<sup>2+</sup> (χωρίς το βενζόλιο), καθώς ταιριάζει με το θεωρητικώς παραγόμενο φάσμα του ιόντος με μοριακό τύπο <sup>102</sup>RuC<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O (m/z = 211,5185).

Γενικά η απώλεια ολόκληρων υποκαταστατών, κατά τη λήψη φασμάτων μάζας, είναι ένα φαινόμενο που σχετίζεται τόσο με την ισχύ της δέσμησης του υποκαταστάτη όσο και με τις συνθήκες ιονισμού. Έτσι και η απώλεια του η<sup>6</sup>-bz είναι αρκετά γνωστή στη βιβλιογραφία, λόγω του απτικού δεσμού του με το μέταλλο, αλλά και η απώλεια της 9MeG-N<sub>7</sub> υποδεικνύει την μικρή ισχύ του δεσμού Ru-N<sub>7</sub>.



**Εικόνα 3.36.** Τα φάσματα HR-ESI-MS των συμπλόκων με γενικό τύπο  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{N-N}')9\text{MeG-N}_7](\text{PF}_6)_2$  όπου  $\text{N-N}'$ : pph ή bpm και τα αντίστοιχα θεωρητικώς υπολογισμένα φάσματα για τα κατιόντα που αποδίδονται.

### 3.5. Αλληλεπιδράσεις των συμπλόκων $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta\chi)\text{Cl}]\text{Cl}$ και $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\beta\eta\chi)\text{Cl}]\text{Cl}$ με το ολιγονουκλεοτίδιο $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$ .

#### 3.5.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ NMR του ολιγονουκλεοτιδίου $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$ .

Το ολιγονουκλεοτίδιο  $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$  είναι ένα αυτο-συμπληρωματικό ολιγονουκλεοτίδιο και η αρίθμηση των βάσεων του γίνεται ως εξής:  $d(5'\text{-C1-G2-C3-G4-C5-G6-3}')_2$ . Η απόδοση των ανταλλάξιμων και μη ανταλλάξιμων πρωτονίων πραγματοποιήθηκε (σε προπαρασκευασθέν διάλυμα που περιέχει  $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$  9/1, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 100 mM (pH = 7) και 50 mM NaCl} λαμβάνοντας υπόψη γνωστές μεθόδους απόδοσης πρωτονίων ολιγονουκλεοτιδίων καθώς και χρησιμοποιώντας φάσματα δυο διαστάσεων COSY, TOSCY και NOESY [151]. Στην περιοχή του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR, στην οποία βρίσκονται τα ίμινο πρωτόνια, παρατηρούνται δύο κορυφές μία στα 13,11 ppm και μία 13,14 ppm. Οι κορυφές αυτές αντιστοιχούν στα πρωτόνια  $\text{G2H}_1$  και  $\text{G4H}_1$ , που συμμετέχουν σε δεσμούς υδρογόνου με το  $\text{N}_3$  της C3 και C5 αντίστοιχα. Η εμφάνιση των κορυφών αυτών υποδεικνύει ότι, είτε τα τερματικά ζεύγη των βάσεων C1-G6 του διπλού ολιγονουκλεοτιδίου  $d(5'\text{-C1-G2-C3-G4-C5-G6-3}')_2$  δεν σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου μεταξύ τους, είτε το πρωτόνιο  $\text{G6H}_1$  ανταλλάσσεται ταχέως με τον διαλύτη. Οι άλλοι δύο δεσμοί υδρογόνου σχηματίζονται μεταξύ του ενός πρωτονίου της εξωκυκλικής αμινομάδας των G2, G4 και C3, C5 με τα απέναντι καρβονυλικά οξυγόνα. Η απόδοση αυτών των πρωτονίων έγινε με την χρήση του φάσματος NOESY, καθώς δίνουν NOE σήματα με τα αντίστοιχα ίμινο πρωτόνια ( $\text{G2H}_1$  και  $\text{G4H}_1$ ). Τα σήματα συντονισμού των πρωτονίων των αμινομάδων των κυτοσινών συμπίπτουν με εκείνα των συμπληρωματικών γουανινών. Η απόδοση των μη ανταλλάξιμων πρωτονίων του ολιγονουκλεοτιδίου έγινε με χρήση του φάσματος 2D NOESY (Εικόνα Π.40.) καθώς εμφανίζονται NOE σήματα λόγω ενδοκλωνικών αλληλεπιδράσεων  $\text{G}(n)\text{H}_2(n.b.) \rightarrow \text{C}(n-1)\text{H}_1'$  και διακλωνικών αλληλεπιδράσεων  $\text{GH}_2(n.b.) \rightarrow \text{CH}_5$ , όπως δείχνει και η παρακάτω εικόνα (Εικόνα 3.37.). Επίσης η απόδοση τους πραγματοποιήθηκε με βάση τα φάσματα 2D COSY  $\{(C(n)\text{H}_5 \rightarrow C(n)\text{H}_6, C(n)/\text{G}(n)\text{H}_1' \rightarrow C(n)/\text{G}(n)\text{H}_2'$  και  $\text{H}_2'', C(n)/\text{G}(n)\text{H}_2' \rightarrow C(n)/\text{G}(n)\text{H}_3', \text{κ.λ.π.}\}$  και 2D NOESY  $(\text{G}(n)/\text{C}(n)\text{H}_8/\text{H}_6 \rightarrow \text{G}(n+1)/\text{C}(n+1)\text{H}_1', \text{G}(n+1)/\text{C}(n+1)\text{H}_1' \rightarrow \text{G}(n+1)/\text{C}(n+1)\text{H}_8/\text{H}_6, \text{κ.τ.λ.})$  [152].





Επίσης στο παράρτημα (Εικόνα Π.41.) παρουσιάζεται ένα τμήμα του NOE φάσματος και οι αποδοσεις των NOE σημάτων του ίδιου δείγματος και στις ίδιες συνθήκες (ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 100 mM, NaCl 50 mM στους 298 K), σύμφωνα με την μέθοδο που μόλις παρουσιάστηκε. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3.17.).

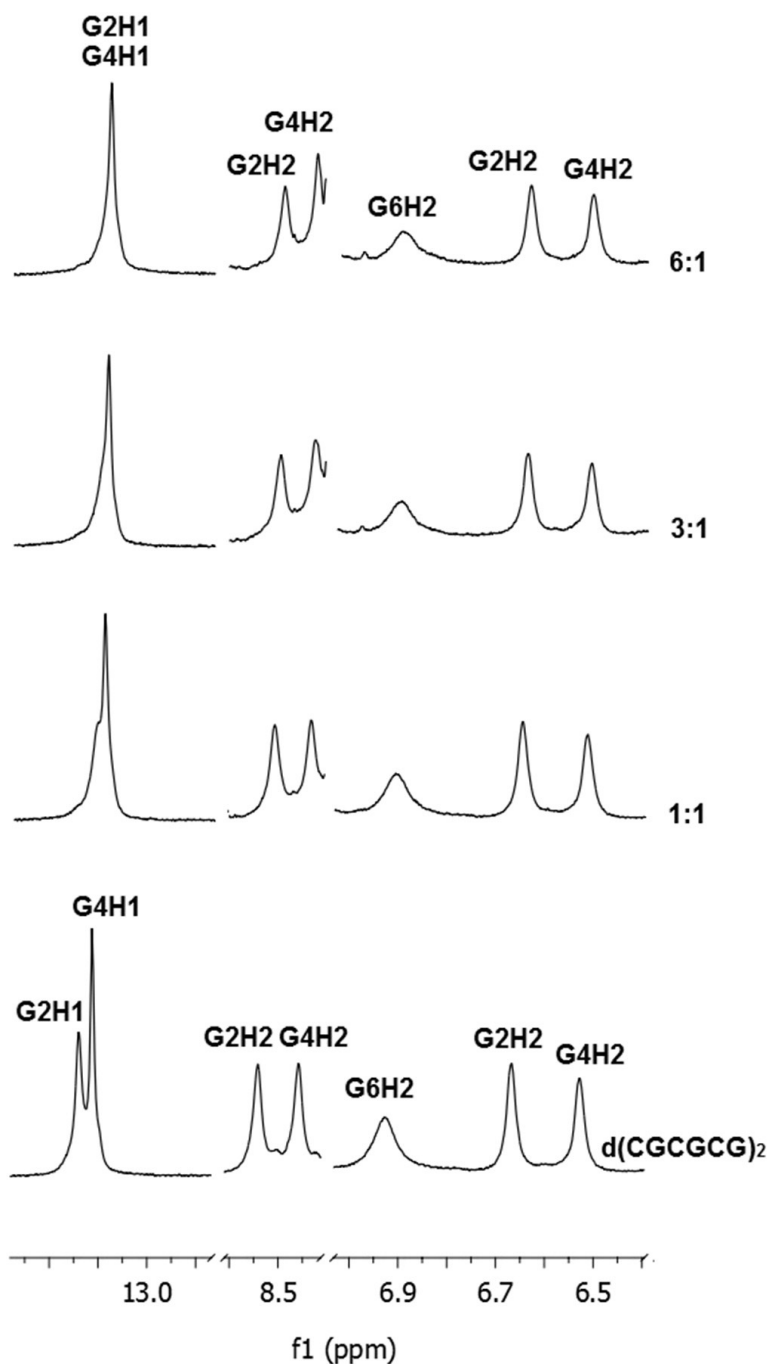
**Πίνακας 3.17.** Τιμές των κορυφών  $^1\text{H}$  NMR, σε ppm, των πρωτονίων του  $d(5'-\text{CGCGCG-3}')_2$  σε 100 mM φωσφορικού ρυθμιστικού διαλύματος (pH = 7.0), 50 mM NaCl,  $\text{H}_2\text{O}: \text{D}_2\text{O}$  9: 1 στους 298 K.

| Βάση | H8/H6 | H5   | H1'  | H2'  | H2'' | H5'/H5'' | H4'  | H3'  | GH1<br>(W-C) | C/GH2<br>(W-C) | C/GH2<br>(n.b.) |
|------|-------|------|------|------|------|----------|------|------|--------------|----------------|-----------------|
| C1   | 7,70  | 5,98 | 5,79 | 2,03 | 2,48 | 3,88     | 4,10 | 4,75 | -            | -              | -               |
| G2   | 8,03  | -    | 5,94 | 2,47 | 2,75 | 4,11     | 4,40 | 5,04 | 13,14        | 8,54           | 6,67            |
| C3   | 7,42  | 5,49 | 5,81 | 2,08 | 2,47 | 4,10     | 4,23 | 4,92 | -            | -              | -               |
| G4   | 7,96  | -    | 5,92 | 2,40 | 2,68 | 4,11     | 4,40 | 5,04 | 13,11        | 8,46           | 6,53            |
| C5   | 7,38  | 5,52 | 5,80 | 1,94 | 2,39 | -        | 4,11 | 4,85 | -            | -              | -               |
| G6   | 7,99  | -    | 6,21 | 2,41 | 2,68 | -        | -    | 4,72 | -            | -              | 6,93            |

### 3.5.2. Αλληλεπίδραση του συμπλόκου $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\alpha\chi)\text{Cl}]\text{Cl}$ (7)Cl με το ολιγονουκλεοτίδιο $d(5'-\text{C GC GCG-3}')_2$ .

Τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR ενός δείγματος, το οποίο περιείχε το ολιγονουκλεοτίδιο  $d(5'-\text{CGCGCG-3}')_2$  (συγκέντρωσης 5 mM) και αυξανόμενες διαδοχικά ποσότητες του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\alpha\chi)\text{Cl}]\text{Cl}$ , έτσι ώστε η αναλογία  $[\text{Ru}]/[\text{νουκλεοτίδιο}]$  να είναι 1:1, 2:1, 3:1 και 6:1, λήφθηκαν στις ίδιες συνθήκες με αυτές του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του ελεύθερου ολιγονουκλεοτιδίου (500 MHz, 298 K, 100 mM φωσφορικά, pH = 7.0, 50 mM NaCl,  $\text{H}_2\text{O}:\text{D}_2\text{O}$  9:1). Έπειτα από την προσθήκη του συμπλόκου παρατηρήθηκε μετατόπιση των κορυφών των ίδιων πρωτονίων ( $\text{H}_1$ ) της  $\text{G}_2$  και  $\text{G}_4$ , τα οποία συμμετέχουν σε δεσμούς υδρογόνου Watson-Crick, σε χαμηλότερες τιμές ppm. Μάλιστα σε αναλογία 6:1 τα πρωτόνια αυτά μετατοπίστηκαν κατά 0,07 και 0,03 ppm αντίστοιχα (Πίνακας Π.42.). Επιπλέον, το σήμα του πρωτονίου  $\text{H}_1$  της  $\text{G}_2$  διαπλατήθηκε σημαντικά, υποδεικνύοντας ότι τα προϊόντα της αλληλεπίδρασης βρίσκονται μεταξύ τους και με το ελεύθερο ολιγονουκλεοτίδιο σε ισορροπία ενδιάμεσης κινητικής στην κλίμακα χρόνου του NMR και τη θερμοκρασία των 298 K [153]. Ακόμη η μετατόπιση της σε υψηλότερα πεδία πιθανόν να οφείλεται σε εξασθένηση του δεσμού υδρογόνου ανάμεσα στο  $\text{H}_1$  και το απέναντι  $\text{N}_3$ . Τα υπόλοιπα δύο πρωτόνια του ζεύγους των βάσεων  $\text{G}_2\text{-C}_5$ , τα οποία συμμετέχουν και αυτά σε δεσμούς υδρογόνου Watson-Crick, είχαν επίσης μετατόπιση σε χαμηλότερες τιμές ppm. Η μετατόπιση τους σε αναλογία 2:1 ήταν κατά 0,03 ppm, η οποία παρέμεινε σχεδόν η ίδια μέχρι και την τελική αναλογία  $[\text{Ru}]/[\text{νουκλεοτίδιο}]$  (6:1). Ομοίως, το

πρωτόνιο H<sub>2</sub> της G2, το οποίο δεν συμμετέχει σε δεσμό υδρογόνου, μετατοπίστηκε σε χαμηλότερες τιμές ppm (-0,04 ppm) σε αναλογία 2:1 και παρέμεινε στην τιμή αυτή έως την τελική αναλογία (Εικόνα 3.39.).



**Εικόνα 3.39.** Μέρη των φασμάτων <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 298 K, 100 mM φωσφορικά, pH = 7.0, 50 mM NaCl, H<sub>2</sub>O: D<sub>2</sub>O 9: 1) του ολιγονουκλεοτιδίου και του συμπλοκου [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(ραχ)Cl]Cl σε διάφορες αναλογίες, τα οποία παρουσιάζουν τα σήματα των ανταλλάξιμων ίμινο και άμινο πρωτονίων.

Οι κορυφές των πρωτονίων του σακχάρου  $H_1'$  παραμένουν σχεδόν ανεπηρέαστες, εκτός από αυτές των τερματικών βάσεων: G6 και C1, οι οποίες μετατοπίστηκαν κατά  $-0,06$  και  $-0,04$  ppm αντίστοιχα. Δεδομένου ότι δεν έχουμε την ύπαρξη δεσμών υδρογόνων ανάμεσα στις βάσεις αυτές ( $C_1-G_6$ ), ο επηρεασμός αυτών των πρωτονίων, κατά την προσθήκη του συμπλόκου, πιθανόν να οφείλεται στο μεγαλύτερο βαθμό ελευθερίας τους. Από την άλλη τα πρωτόνια του συμπλόκου μετατοπίστηκαν σε υψηλότερα πεδία υποδεικνύοντας αλληλεπίδραση γρήγορης κινητικής (Πίνακας Π.43.). Σε κάθε περίπτωση, όποια και να είναι η αλληλεπίδραση που λαμβάνει χώρα, θα πρέπει να πραγματοποιείται ακολουθώντας γρήγορη κινητική σύμφωνα με την κλίμακα χρόνου του NMR στους 298 K.

Θέλοντας να επιβραδύνουμε την κινητική της αλληλεπίδρασης εκτελέσαμε τα ίδια πειράματα σε χαμηλότερη θερμοκρασία (283 K). Στη θερμοκρασία αυτή και σε αναλογία  $[Ru]/[νουκλεοτίδιο]$  6:1, παρατηρήθηκαν διαφορές στα σήματα συντονισμού των πρωτονίων μεταξύ του ελεύθερου ολιγονουκλεοτιδίου ή του ελεύθερου συμπλόκου με το μείγμα ισορροπίας, οι οποίες δεν είναι ίδιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην ίδια αναλογία στους 298 K. Ορίζοντας την διαφορά αυτή ως  $\Delta\delta = \Delta\delta_{283} - \Delta\delta_{298}$ , παρατηρήθηκε ότι: α) η κορυφή του πρωτονίου  $G4H_2$ , το οποίο συμμετέχει σε δεσμούς υδρογόνου (ανάμεσα στις βάσεις C3-G4) και το πρωτόνιο  $G4H_8$  παρουσίασαν  $\Delta\delta +0,05$  ppm. Ομοίως οι κορυφές των πρωτονίων  $G2H_2$ ,  $G4H_2$  και  $G6H_2$ , που δεν συμμετέχουν σε δεσμούς υδρογόνου, παρουσίασαν  $\Delta\delta +0,11$ ,  $+0,08$  και  $+0,22$  ppm αντίστοιχα. Υποθέτοντας ότι αυτές οι διαφορές προέρχονται από τη βραδύτερης κινητική, με αποτέλεσμα το σύμπλοκο να παραμένει περισσότερο χρόνο στο ολιγονουκλεοτίδιο, θα μπορούσε να συναχθεί το συμπέρασμα ότι το σύμπλοκο αλληλεπιδρά στο εξωτερικό τμήμα της έλικας. Τα πρωτόνια της γουανίνης και της κυτοσίνης, τα οποία βρίσκονται σε αυτό το τμήμα της έλικας, είναι και εκείνα που δεν συμμετέχουν σε δεσμούς υδρογόνου. Επιπλέον, δεν μπορούν να αγνοηθούν οι τιμές  $\Delta\delta$  των πρωτονίων  $C5H_1'$  και  $C5H_2'$  οι οποίες βρέθηκαν μετατοπισμένες κατά  $-0,04$  και  $-0,07$  ppm αντίστοιχα, διότι αυτά τα πρωτόνια (i) βρίσκονται σε διαδοχικές βάσεις με τα πρωτόνια  $G4H_2$  και  $G4H_8$  και (ii) τα υπόλοιπα πρωτόνια του ολιγονουκλεοτιδίου παρουσίασαν τιμές  $\Delta\delta$  μικρότερες ή ίσες με  $0,02$  ppm.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι στο φάσμα NMR, που λήφθηκε σε θερμοκρασία 283 K, μετατοπίζεται μόνο το πρωτόνιο  $H_5$  του συμπλόκου, σε χαμηλότερες τιμές ppm (κατά  $0,03$  ppm), μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το σύμπλοκο αλληλεπιδρά από την εξωτερική πλευρά του μέσω του δακτυλίου της κινουζαλίνης στο κέντρο της έλικας και μάλιστα κοντά στις βάσεις G4 και C5.

Στα φάσματα NOESY, σε όλες τις αναλογίες και σε θερμοκρασία 298 K, δεν παρατηρήθηκε κάποια διασταυρούμενη κορυφή ανάμεσα στα πρωτόνια του συμπλόκου και στα πρωτόνια του ολιγονουκλεοτιδίου, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση της γρήγορης κινητικής. Ωστόσο σε θερμοκρασία 283 K και σε αναλογία 6:1 παρατηρήθηκαν διασταυρούμενες κορυφές NOE και συγκεκριμένα ανάμεσα στα πρωτόνια H<sub>5</sub> και H<sub>6</sub>/H<sub>7</sub> του υποκαταστάτη ραχ με το ολιγονουκλεοτίδιο επιβεβαιώνοντας ότι το σύμπλοκο αλληλεπιδρά με το d(5'-CGCGCG-3')<sub>2</sub> μέσω του υποκαταστάτη ραχ (Πίνακας 3.18.).

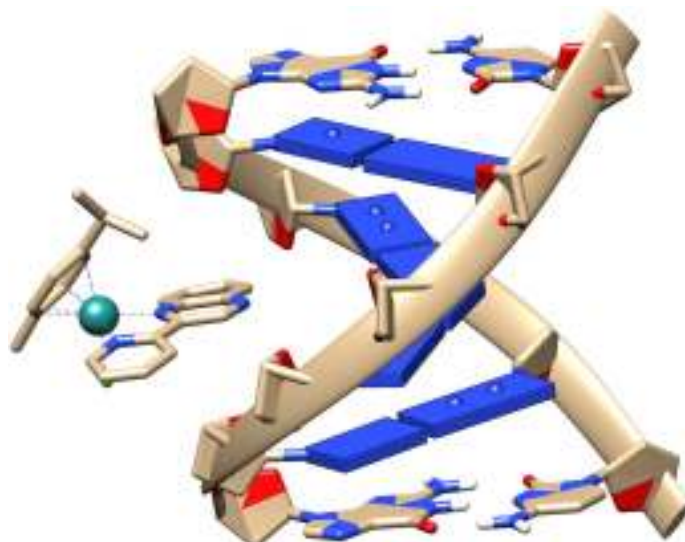
**Πίνακας 3.18.** NOE σήματα των πρωτονίων H<sub>5</sub> και H<sub>6</sub>/H<sub>7</sub> του συμπλόκου (7)Cl με πρωτόνια του d(5'-CGCGCG-3')<sub>2</sub>.

| Πρωτόνια του [(η <sup>6</sup> -cym)Ru(ραχ)Cl]Cl | d(5'-CGCGCG-3') <sub>2</sub> |
|---|------------------------------|
| H <sub>5</sub>                                  | C3H <sub>1'</sub>            |
| H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>                   | C3H <sub>1'</sub>            |
| H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>                   | C5H <sub>6</sub>             |
| H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>                   | G4H <sub>2</sub> n.b.        |
| H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>                   | C4H <sub>2</sub> n.b.        |

Αυτός ο τύπος αλληλεπίδρασης δεν μπορεί να περιγραφεί ως παρεμβολή του συμπλόκου ανάμεσα στις βάσεις του DNA. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οριστεί ως δέσμευση του συμπλόκου στο ολιγονουκλεοτίδιο, η οποία μάλιστα επηρεάζει την δομή της έλικας του. Γενικά, ο επηρεασμός της δομής του DNA έχει επίδραση στην ένταση χαρακτηριστικών NOE κορυφών, όπως αυτές ανάμεσα στο H<sub>8</sub> της γουανίνης με το H<sub>1'</sub> της ίδιας γουανίνης ή το H<sub>6</sub> της κυτοσίνης με το H<sub>1'</sub> αντίστοιχης κυτοσίνης. Πράγματι, η ένταση των NOE σημάτων ανάμεσα στα πρωτόνια H<sub>6</sub> των C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> και C<sub>5</sub> και των αντίστοιχων πρωτονίων H<sub>1'</sub> έχει μειωθεί εντυπωσιακά, σε αντίθεση με την ένταση των NOE κορυφών των πρωτονίων H<sub>1'</sub> με το H<sub>8</sub> των G<sub>2</sub>, G<sub>4</sub> και G<sub>6</sub> που παραμένουν ανεπηρέαστες. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η απόσταση μεταξύ του H<sub>1'</sub> του σακχάρου και του πρωτονίου H<sub>6</sub> αυξάνεται. Αυτή η απόσταση αυξάνεται λόγω της αντι διαμόρφωσης του σακχάρου γύρω από το γλυκοζιτικό δεσμό, με αποτέλεσμα την επιμήκυνση των δεσμών υδρογόνων W-C ή του ξετυλίγματος της έλικας του ολιγονουκλεοτιδίου.

Αφετέρου, μελέτες μοριακών μοντέλων έδειξαν ότι το σύμπλοκο προσεγγίζει την έλικα του ολιγονουκλεοτιδίου από την μικρή αύλακα (Εικόνα 3.40.). Επίσης φαίνεται ότι το σύμπλοκο συνδέεται με έναν τέτοιο προσανατολισμό, όπου ο υποκαταστάτης ραχ βρίσκεται απέναντι από την έλικα ενώ το ρ-κούμενιο από την αντίθετη πλευρά. Η έλλειψη συμμετοχής του αρενίου στη δέσμευση του συμπλόκου επιβεβαιώνει πλήρως τις παρατηρήσεις στα φάσματα <sup>1</sup>H NMR.

Συμπερασματικά έχουμε ασθενέστερη δέσμευση του συμπλόκου με το ολιγονουκλεοτίδιο σε σύγκριση με την πλειονότητα ανάλογων ενώσεων, οι οποίες συνδέονται ισχυρά στην μικρή αύλακα του DNA κατά μήκος 4-6 βάσεων [154].



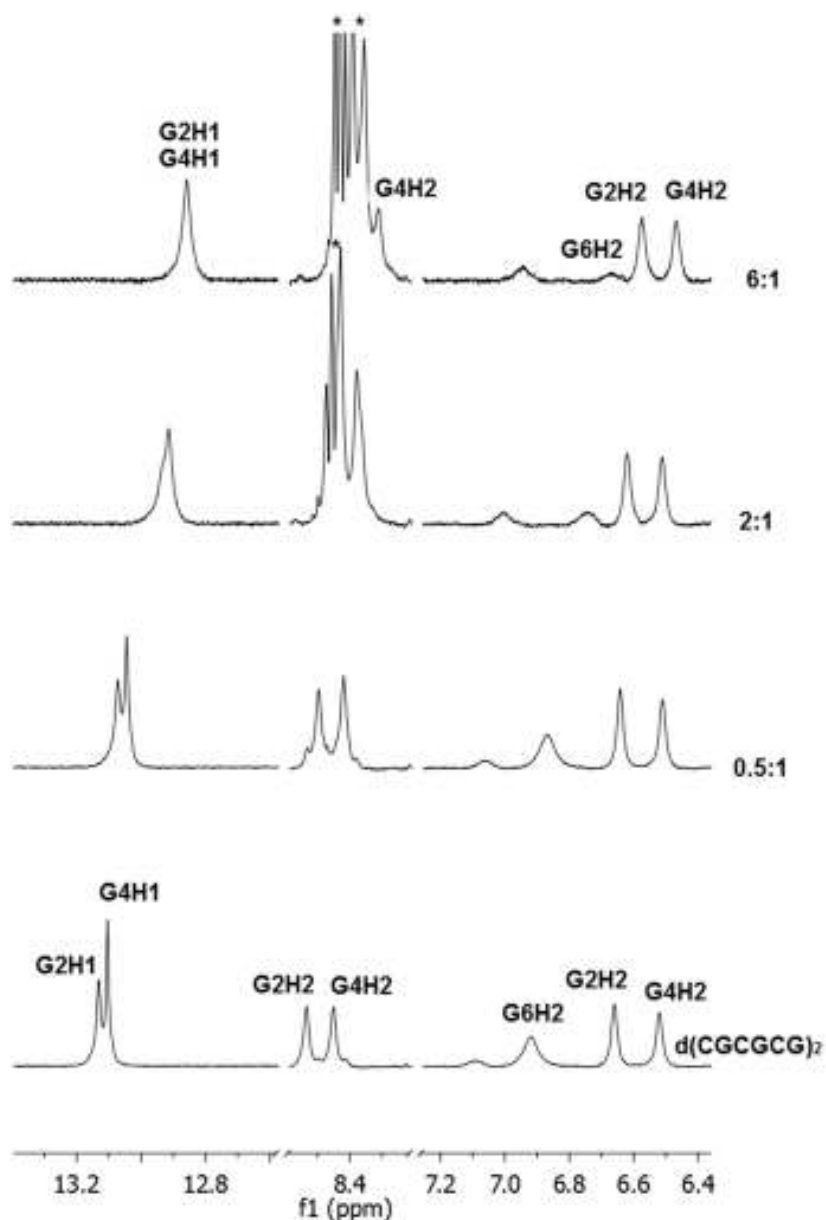
**Εικόνα 3.40.** Απεικόνιση σύνδεσης του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  στην μικρή αύλακα του ολιγονουκλεοτιδίου  $(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$ .

### 3.5.3. Αλληλεπίδραση του συμπλόκου $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbqx})\text{Cl}]\text{Cl}$ (**8**)Cl με το ολιγονουκλεοτίδιο $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$ .

Για τη μελέτη της αλληλεπίδρασης του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  (**8**)Cl με το ολιγονουκλεοτίδιο ακολουθήθηκε παρόμοια διαδικασία με εκείνη της παραπάνω υποενότητας (3.5.2.), δηλαδή έγινε λήψη φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR δείγματος που περιέχει 5 mM  $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$  και αυξανόμενες διαδοχικά ποσότητες του συμπλόκου, έτσι ώστε η αναλογία  $[\text{Ru}]/[\text{νουκλεοτίδιο}]$  να είναι 0.5:1, 1:1, 2:1, και 6:1.

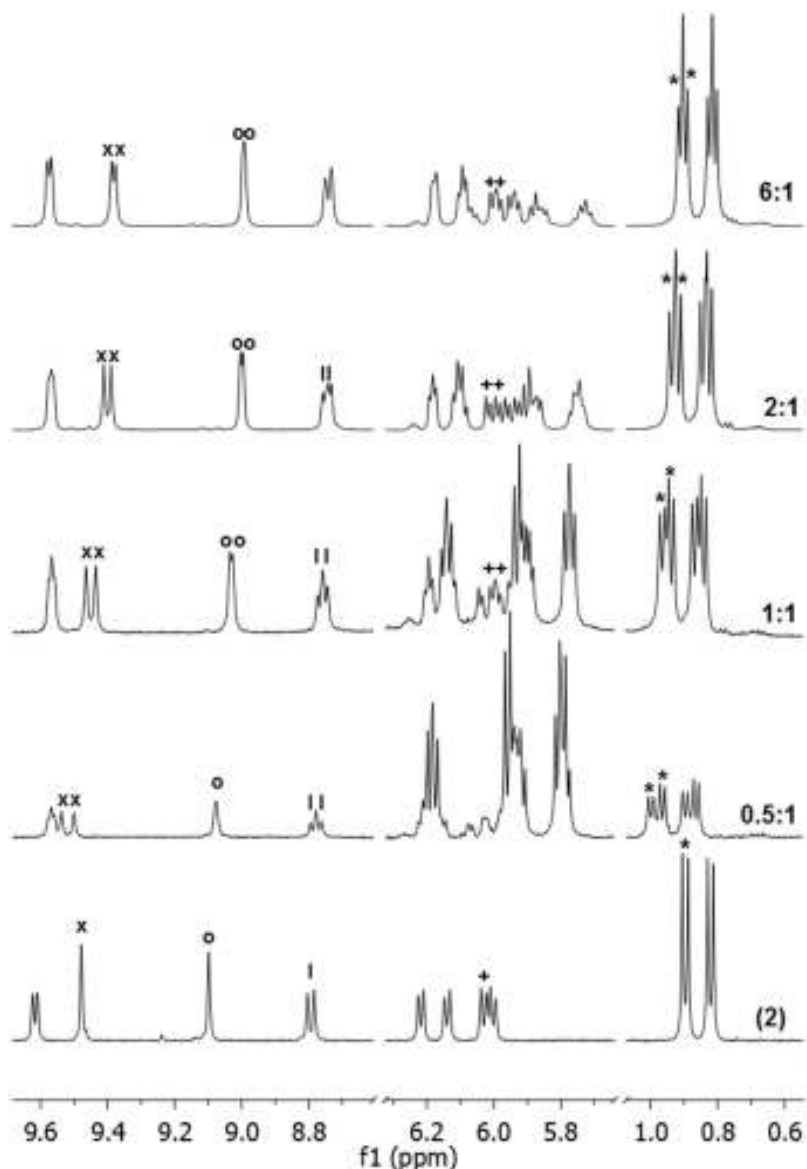
Μετά την προσθήκη του συμπλόκου στο ολιγονουκλεοτίδιο, σε αναλογία 1:1, παρατηρήθηκε μετατόπιση των ίμινο πρωτονίων ( $\text{H}_1$ ) των βάσεων G2 και G4 κατά -0,14 ppm. Με περαιτέρω προσθήκη συμπλόκου, οι κορυφές αυτές μετατοπίστηκαν ακόμα σε χαμηλότερες τιμές ppm φτάνοντας, σε αναλογία 6:1, μέχρι και -0,25 ppm. Επίσης τα πρωτόνια  $\text{G2H}_2$  και  $\text{G4H}_2$ , που επίσης συμμετέχουν σε δεσμούς υδρογόνου με τα καρβονυλικά O των C5 και C3 αντίστοιχα, μετατοπίστηκαν και αυτά κατά -0,16 και -0,12 ppm αντίστοιχα (Εικόνα 3.41.). Οι μετατοπίσεις αυτές πιθανόν να οφείλονται σε σημαντικές διαταραχές της δομής του εξαμερούς, όπως η αρχή της διαδικασίας ξετυλίγματος της έλικας που περιλαμβάνει επιμήκυνση των δεσμών υδρογόνου W-C. Η υπόθεση ότι οι κλώνοι αρχίζουν να διαχωρίζονται υποστηρίζεται επίσης και από την παρατήρηση ότι το πρωτόνιο  $\text{H}_2$  της τερματικής βάσης ( $\text{G}_6$ ), το οποίο δεν συμμετέχει

σε δεσμό υδρογόνου, καθώς και το πρωτόνιο G6H<sub>1</sub> μετατοπίστηκαν σε χαμηλότερες τιμές ppm κατά 0,23 ppm και 0,13 ppm αντίστοιχα, μετατοπίσεις που υποδεικνύουν ότι η G<sub>6</sub> περιστρέφεται χωρίς περιορισμούς. Επίσης παρατηρήθηκαν σημαντικές μετατοπίσεις, σε χαμηλότερες τιμές ppm, όλων των σημάτων των πρωτονίων H<sub>8</sub> (των γουανινών) και H<sub>5</sub> H<sub>6</sub> (των κυτοσινών), υποδεικνύοντας μεταβολές στην αρχική β-τύπου δομή της έλικας (Πίνακας Π.44.).



**Εικόνα 3.41.** Μέρη των φασμάτων <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 298 K, 100 mM φωσφορικά, pH = 7.0, 50 mM NaCl, H<sub>2</sub>O: D<sub>2</sub>O 9:1) του ολιγονουκλεοτιδίου και του συμπλόκου [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(pbqx)Cl]Cl σε διάφορες αναλογίες, τα οποία παρουσιάζουν τα σήματα των ανταλλάξιμων ίμινο και άμινο πρωτονίων. Με αστεράκι υποδεικνύονται τα πρωτόνια του συμπλόκου.

Οι κορυφές των πρωτονίων του συμπλόκου (**8**)Cl μετατοπίστηκαν σε χαμηλότερες τιμές ppm, με εξαίρεση τα αλειφατικά πρωτόνια του ρ-κουμενίου τα οποία μετατοπίστηκαν σε υψηλότερες τιμές ppm (Πίνακας Π.45.). Επιπλέον η πλειοψηφία των πρωτονίων του συμπλόκου (**8**)Cl έδωσε δύο διακριτές κορυφές με μικρή διαφορά στα Hz (3-5) (Εικόνα 3.42.), υποδεικνύοντας ότι η αλληλεπίδραση του συμπλόκου με το ολιγονουκλεοτίδιο πραγματοποιείται με δύο παρόμοιους τρόπους.



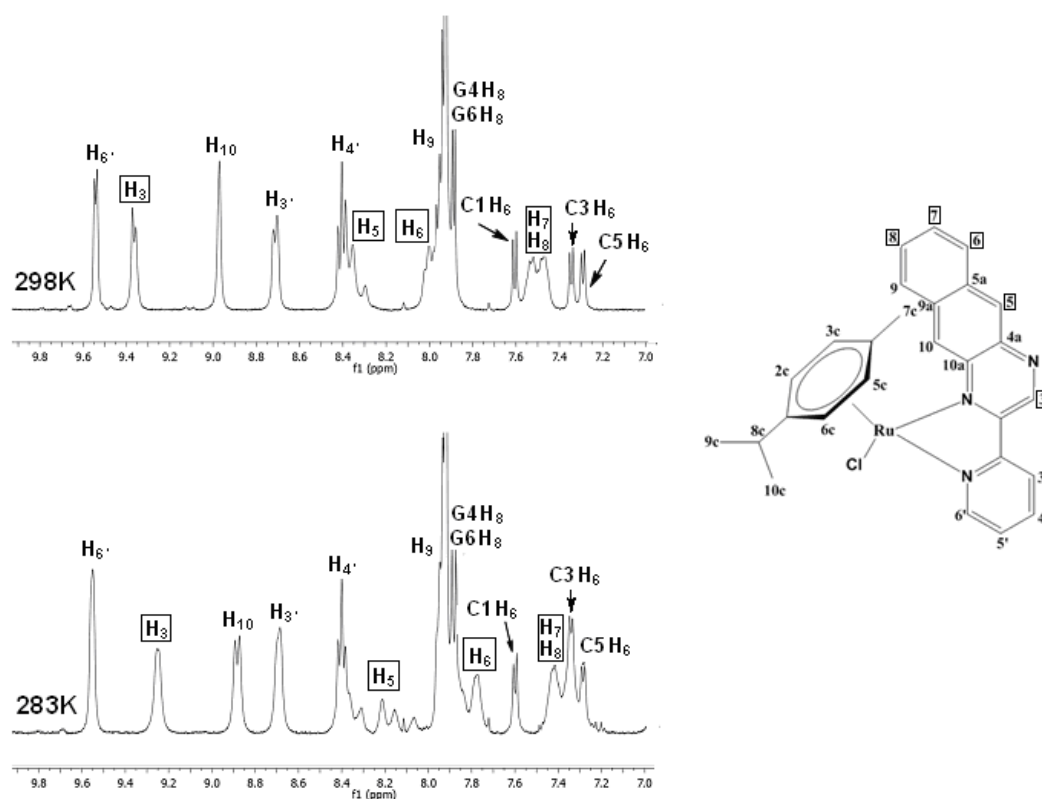
**Εικόνα 3.42.** Μέρη των φασμάτων <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 298 K, 100 mM φωσφορικά, pH = 7.0, 50 mM NaCl, H<sub>2</sub>O: D<sub>2</sub>O 9:1) του ολιγονουκλεοτιδίου και του συμπλόκου (**8**)Cl σε διάφορες αναλογίες, τα οποία παρουσιάζουν τα δύο διακριτά σήματα πρωτονίων του συμπλόκου (**8**)Cl. Με το (x) συμβολίζεται το πρωτόνιο H<sub>3</sub>, με (o) το H<sub>10</sub>, με (l) το H<sub>3'</sub>, με (+) τα πρωτόνια H<sub>3c</sub> ή H<sub>6c</sub> και με (\*) τα πρωτόνια H<sub>9c</sub> ή H<sub>10c</sub>.



Για παράδειγμα το αρένιο θα μπορούσε να βρίσκεται από την μία ή από την άλλη πλευρά της έλικας, δίνοντας μια λογική εξήγηση των παρατηρούμενων δύο ειδών κορυφών των πρωτονίων του συμπλόκου (**8**)Cl. Δεδομένου ότι οι υψηλότερες μετατοπίσεις παρατηρήθηκαν στα πρωτόνια, τα οποία βρίσκονται στο βενζυλκινόξαλινικό δακτύλιο του ρβqx, όπως είναι τα πρωτόνια H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> και H<sub>9</sub> και όχι στα πρωτόνια του πυριδινικού δακτυλίου της ή σε εκείνα του ρ-κουμενίου, θα μπορούσε να προταθεί ότι η αλληλεπίδραση του συμπλόκου (**8**)Cl με την έλικα του ολιγονουκλεοτιδίου πραγματοποιείται μέσω του βενζυλκινόξαλινικού δακτυλίου.

Η μείωση της θερμοκρασίας στους 283 K (διατηρώντας την αναλογία [Ru]/[νουκλεοτίδιο] 6:1), είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της κινητική της αντίδρασης και την διαπλάτυνση των περισσότερων κορυφών. Επίσης οι περισσότερες κορυφές των πρωτονίων μετατοπίστηκαν οριακά είτε προς τα πάνω ή είτε προς τα κάτω (Πίνακας Π.44.-Π.45.). Ιδιαίτερα, οι κορυφές των πρωτονίων του ρβqx, που βρίσκονται απέναντι από το ολιγονουκλεοτίδιο, μετατοπίστηκαν σημαντικά σε χαμηλότερες τιμές ppm σε σχέση με αυτές που είχαν στους 298 K ( $\Delta\delta = \Delta\delta_{283} - \Delta\delta_{298}$ ). Η παρατήρηση αυτή μπορεί να εξηγηθεί, καθώς με τη μείωση της θερμοκρασίας η ταχύτητα της αντίδρασης μειώνεται, έτσι το αλληλεπιδρών τμήμα του χηλικού υποκαταστάτη παραμένει περισσότερο χρόνο υπό την επίδραση των πλούσιων σε ηλεκτρονιακό νεφός αζωτούχων βάσεων. Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 3.43.) απεικονίζονται οι αρωματικές περιοχές των φασμάτων <sup>1</sup>H NMR του μείγματος ισορροπίας του συμπλόκου (**8**)Cl και του ολιγονουκλεοτιδίου καθώς και η επισήμανση των σημαντικότερων μετατοπίσεων (σε χαμηλότες τιμές ppm) των πρωτονίων του βενζοκινόξαλινικού δακτυλίου σε θερμοκρασίες 298 K και 283 K και σε αναλογία 6:1. Επίσης τα πρωτόνια του δακτυλίου αυτού (H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, και H<sub>8</sub>) μετατοπίζονται περισσότερο από το εσωτερικό πρωτόνιο H<sub>10</sub> και από τα πρωτόνια του πυριδινικού δακτυλίου, γεγονός που υποδεικνύει ότι το σύμπλοκο αλληλεπιδρά με το ολιγονουκλεοτίδιο μέσω της αρωματικής επιφάνειας του βενζυλκινόξαλινικού δακτυλίου.





**Εικόνα 3.43.** Απεικόνιση των αρωματικών περιοχών των φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 298 K, 100 mM φωσφορικά, pH = 7.0, 50 mM NaCl,  $\text{H}_2\text{O}$ :  $\text{D}_2\text{O}$  9:1) του ολιγονουκλεοτιδίου και του συμπλόκου (8)Cl σε αναλογία 6:1 στους 298 K και στους 283 K.

Ανάλογη μετατόπιση παρουσίασαν και οι κορυφές των πρωτονίων του ολιγονουκλεοτιδίου, με εξαίρεση το πρωτόνιο  $\text{G6H}_2$ , το οποίο μετατοπίστηκε κατά +0,06 ppm (Πίνακας Π.44.). Η διαφορά  $\Delta\delta$  των περισσότερων κορυφών των πρωτονίων του ολιγονουκλεοτιδίου βρέθηκε -0,04 ppm, εκτός από τα πρωτόνια  $\text{H}_5$  και  $\text{H}_6$  της C1, τα οποία παρουσίασαν διαφορά  $\Delta\delta$  -0,07 και -0,05 ppm αντίστοιχα. Επίσης μεγάλες τιμές  $\Delta\delta$  (0,05-0,11 ppm) βρέθηκαν και στις κορυφές των πρωτονίων  $\text{H}_1'$  των σακχάρων όλων των βάσεων, υποδεικνύοντας ότι η δέσμευση του συμπλόκου (8)Cl γίνεται από τη μικρή αύλακα της έλικας όπου βρίσκονται αυτά τα πρωτόνια. Αντίθετα τα πρωτόνια, που βρίσκονται στην μεγάλη αύλακα της έλικας επηρεάζονται ελάχιστα.

Σε γενικές γραμμές, το μέγεθος των μετατοπίσεων αυτών είναι μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρείται στην περίπτωση του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{ραχ})\text{Cl}]\text{Cl}$  (7'). Η διαφορά αυτή δεν μπορεί να σχετίζεται με το φορτίο του, εφόσον έχει το ίδιο φορτίο με το σύμπλοκο (7'), αλλά έχει να κάνει με την φύση του υποκαταστάτη. Είναι ξεκάθαρό ότι η ύπαρξη ενός ακόμα

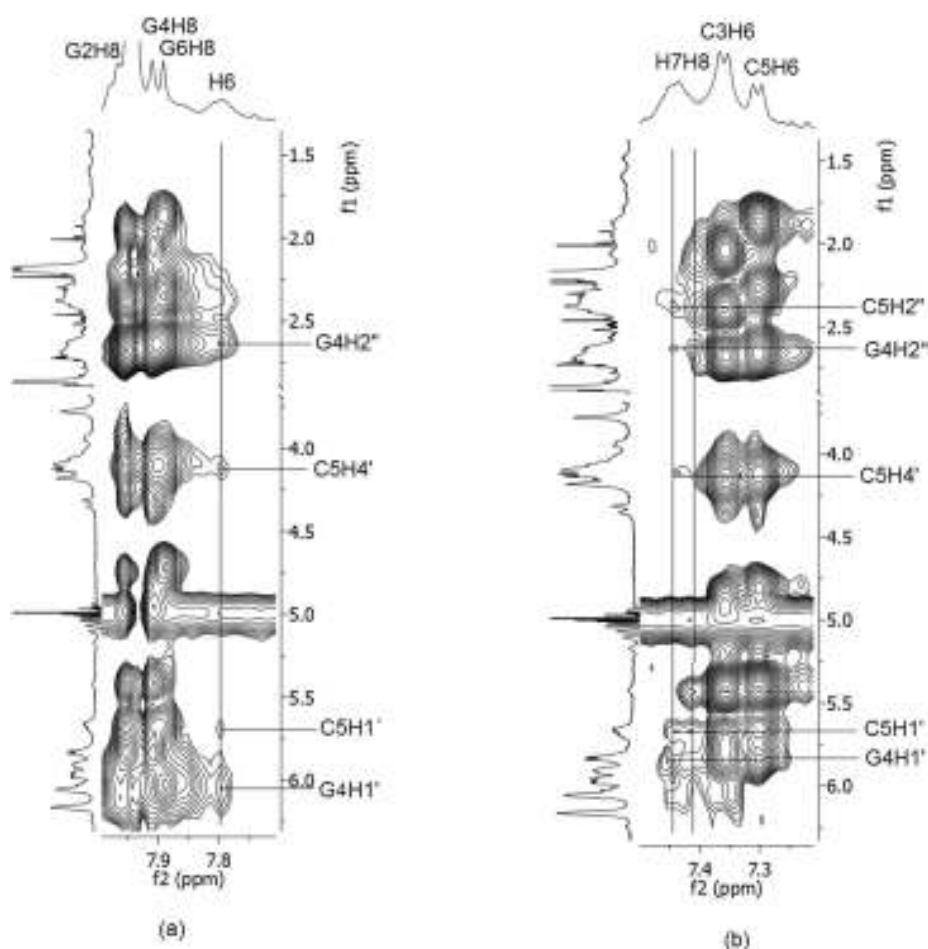
αρωματικού δακτυλίου στον υποκαταστάτη ρβqχ έναντι στον υποκαταστάτη ρqχ, παίζει κρίσιμο ρόλο για τον τρόπο αλληλεπίδρασης του συμπλόκου (**8'**) με το ολιγονουκλεοτίδιο.

Στα φάσματα 2D NOESY, σε όλες τις αναλογίες και σε θερμοκρασία 298 K δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη κορυφή ανάμεσα στα πρωτόνια του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\text{bq}\chi)\text{Cl}]\text{Cl}$  και του ολιγονουκλεοτιδίου  $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$ , δείχνοντας γρήγορη κινητική στην κλίμακα χρόνου του NMR. Αντιθέτως, στους 283 K και σε αναλογία 6:1, παρατηρήθηκαν αρκετά NOE σήματα μεταξύ του υποκαταστάτη ρβqχ και των πρωτονίων του ολιγονουκλεοτιδίου, τα οποία και παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3.19.).

**Πίνακας 3.19.** NOE σήματα των πρωτονίων του συμπλόκου (**8**)Cl με πρωτόνια του  $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$ .

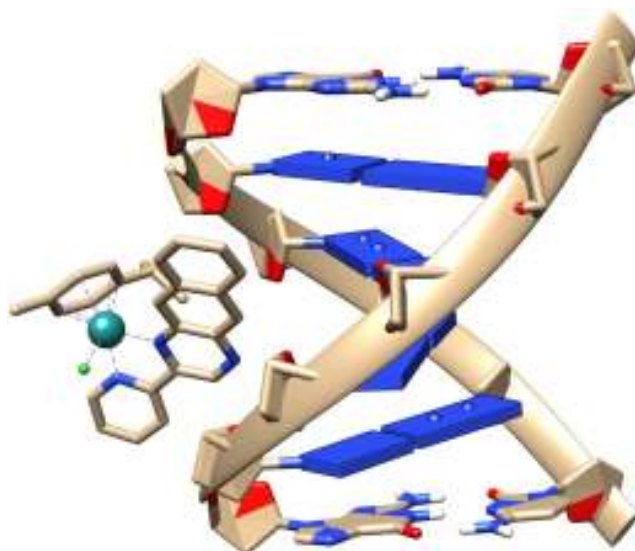
| Πρωτόνια του $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\text{bq}\chi)\text{Cl}]\text{Cl}$ | $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$ |
|--|----------------------------|
| H <sub>6'</sub>  | C3H <sub>1'</sub> (w)      |
| H <sub>3</sub>   | C4H <sub>1'</sub> (w)      |
| H <sub>3</sub>   | C3H <sub>1'</sub> (w)      |
| H <sub>5</sub>   | C3H <sub>5</sub> (w)       |
| H <sub>5</sub>   | G4H <sub>2</sub> n.b. (m)  |
| H <sub>5</sub>   | G2H <sub>2</sub> n.b. (w)  |
| H <sub>6</sub>   | G4H <sub>2</sub> n.b. (m)  |
| H <sub>6</sub>   | C5H <sub>4'</sub> (w)      |
| H <sub>6</sub>   | G4H <sub>2''</sub> (w)     |
| H <sub>6</sub>   | C5H <sub>1'</sub> (w)      |
| H <sub>6</sub>   | G4H <sub>1'</sub> (w)      |
| H <sub>7</sub> -H <sub>8</sub>   | C5H <sub>2''</sub> (w)     |
| H <sub>7</sub> -H <sub>8</sub>   | C5H <sub>4''</sub> (w)     |
| H <sub>7</sub> -H <sub>8</sub>   | G4H <sub>2''</sub> (w)     |
| H <sub>7</sub> -H <sub>8</sub>   | C5H <sub>1'</sub> (w)      |
| H <sub>7</sub> -H <sub>8</sub>   | G4H <sub>1'</sub> (w)      |

Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 3.44.) παρουσιάζονται 2 περιοχές από το NOESY φάσμα του δείγματος, το οποίο περιέχει το σύμπλοκο (**8**)Cl και το ολιγονουκλεοτίδιο, σε αναλογία 6:1, στους 283 K και με  $t_{\text{mix}} = 400$  ms. Επίσης επισημάνονται τα NOE σήματα, χαμηλής έντασης, των πρωτονίων του συμπλόκου H<sub>6</sub> και H<sub>7</sub>/H<sub>8</sub> με τα πρωτόνια των αζωτούχων βάσεων C3-G4-C5, τα οποία βρίσκονται στην μικρή αύλακα της έλικας όπως το πρωτόνιο H<sub>1'</sub>. Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι το σύμπλοκο (**8**)Cl αλληλεπιδρά στο κέντρο της έλικας, κατά μήκος 3 βάσεων.



**Εικόνα 3.44.** Απεικόνιση επιλεγμένων περιοχών του φάσματος NOESY του συμπλόκου (8) με το  $d(5'-CGCGCG-3')$ <sub>2</sub> (αναλογία 6:1,  $T = 283\text{ K}$  και  $t_{mix} = 400\text{ ms}$ ). Επισημάνση συγκεκριμένων NOE σημάτων: (α)  $H_6$  με  $G4H_{2''}$ ,  $C5H_{4'}$ ,  $C5H_{1'}$  και  $G4H_{1'}$  (β)  $H_7H_8$  με  $C5H_{2''}$ ,  $G4H_{2''}$ ,  $C5H_{4'}$ ,  $C5H_{1'}$  και  $G4H_{1'}$ .

Επιπλέον, μελέτες μοριακών μοντέλων αποδεικνύουν ότι το σύμπλοκο (8)Cl δεσμεύεται στη μικρή αύλακα της έλικας του ολιγονουκλεοτιδίου (Εικόνα 3.45.). Όπως και στην περίπτωση του συμπλόκου (7)Cl, το σύμπλοκο (8)Cl συνδέεται με τέτοιο προσανατολισμό έτσι ώστε ο υποκαταστάτης ρβαχ να βρίσκεται προς την έλικα. Ωστόσο, το σύμπλοκο (8)Cl, σε αντίθεση με το συμπλόκο (7)Cl, εισχωρεί βαθύτερα κατά μήκος της μικρής αύλακας της έλικας μέσω της αρωματικής επιφάνειας του υποκαταστάτη ρβαχ. Το αρένιο δεν συμμετέχει στην αλληλεπίδραση, όπως παρατηρήθηκε και στα φάσματα <sup>1</sup>H NMR. Παρά τις διαφορές στον τρόπο δέσμευσης, και τα δύο σύμπλοκα προκαλούν παρόμοιες μεταβολές στην έλικα του ολιγονουκλεοτιδίου.

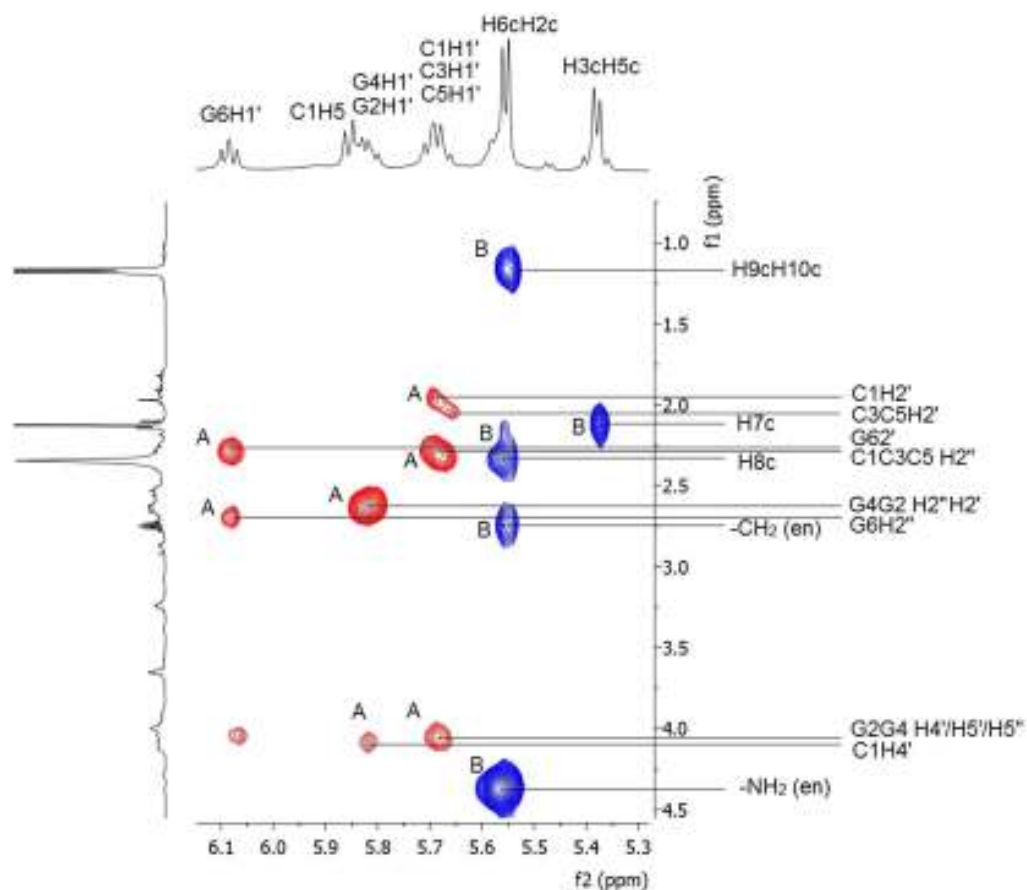


**Εικόνα 3.45.** Απεικόνιση σύνδεσης του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  στην μικρή αύλακα του ολιγονουκλεοτιδίου (5'-CGCGCG-3').

#### 3.5.4. Αλληλεπίδραση του συμπλόκου $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]\text{Cl}$ (11)Cl με το ολιγονουκλεοτίδιο $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$ .

Σε μια προσπάθεια να κατανοήσουμε καλύτερα τους τρόπους αλληλεπίδρασης των συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbqx})\text{Cl}]\text{Cl}$  και  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]\text{Cl}$  με το ολιγονουκλεοτίδιο, μελετήθηκαν και οι αλληλεπιδράσεις της γνωστής αντικαρκινικής ένωσης  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]\text{Cl}$  με το  $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$ . Αρχικά, ελέγξαμε την αντοχή του συμπλόκου (11)Cl ως προς την υδρόλυση του, σε διάλυμα που περιείχε 10mM του (11)Cl και 50mM NaCl και διαπιστώθηκε ότι ήταν σταθερό. Έτσι, λήφθηκαν φάσματα  $^1\text{H}$  NMR ενός δείγματος που περιέχει 5 mM  $d(5'\text{-CGCGCG-3}')_2$  και αυξανόμενες διαδοχικά ποσότητες του συμπλόκου (11)Cl, έτσι ώστε η αναλογία [Ru]/[νουκλεο-τίδιο] να είναι 1:1 και 2:1. Στα φάσματα αυτά δεν παρατηρήθηκε κάποια αξιοσημείωτη αλλαγή στα σήματα των πρωτονίων του ολιγονουκλεοτιδίου ή στις κορυφές των πρωτονίων του συμπλόκου, υποδεικνύοντας ότι το σύμπλοκο δεν αλληλεπιδρά με το ολιγονουκλεοτίδιο πριν από την υδρόλυση του. Επίσης στο φάσμα NOESY του δείγματος, αναλογίας [Ru]/[νουκλεοτίδιο] 2:1, παρατηρήθηκε ο ίδιος αριθμός διασταυρούμενων κορυφών με εκείνο του ελεύθερου ολιγονουκλεοτιδίου, υποδεικνύοντας ότι η δομή της έλικας του εξαμερούς παραμένει άθικτη. Επιπλέον, οποιαδήποτε ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση λαμβάνει χώρα μεταξύ του κατιονικού συμπλόκου και των φωσφορικών ομάδων του ολιγονουκλεοτιδίων, δεν διαταράσσει τη δομή της έλικας. Πιθανώς η απουσία αλληλεπίδρασης μεταξύ οποιουδήποτε από τους υποκαταστάτες του συμπλόκου και του εξαμερούς διατηρεί τα δύο μόρια σε απόσταση. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από το φάσμα NOESY του δείγματος, όπου τα NOE σήματα του ολιγονουκλεοτιδίου είναι στην αρνητική φάση,

ενώ του συμπλόκου στη θετική (Εικόνα 3.46.), που πρακτικά σημαίνει ότι αντιμετωπίζονται ως δύο ξεχωριστά μόρια που δεν αλληλεπιδρούν.



**Εικόνα 3.46.** Απεικόνιση επιλεγμένης περιοχής του φάσματος NOESY του δείγματος, αναλογίας 2: 1,  $T = 298\text{ K}$  και  $t_{mix} = 400\text{ ms}$ , που δείχνει: (A) αρνητικά NOE σήματα μεταξύ των πρωτονίων του ολιγονουκλεοτιδίου και (B) θετικά NOE σήματα μεταξύ των πρωτονίων συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]\text{Cl}$ .

### 3.6.Κυτταροτοξικότητα των συμπλόκων μορφής [(η<sup>6</sup>-arene)Ru(N-N')Cl]Cl.

Τα χλωριούχα άλατα των κατιονικών συμπλοκών όπου (2'), (3'), (7') και (8') δοκιμάστηκαν έναντι διαφόρων καρκινικών κυτταρικών γραμμών, παρουσιάζοντας αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις τιμές IC<sub>50</sub> των συμπλόκων (2'), (3'), (7') και (8') στις κυτταρικές σειρές: (α) του λειομυοσαρκώματος (LMS) των ποντικών Wistar, (β) του καρκίνου του πνεύμονα (MCF-7), (γ) του ανθρωπινού οστεοσαρκώματος (U2OS), (δ) της λευχαιμίας (K562) και (ε) φυσιολογικοί ινοβλάστες από ανθρώπινους εμβρυϊκούς πνεύμονες (MRC-5). Σε γενικές γραμμές, τα σύμπλοκα παρουσίασαν υψηλή δραστικότητα έναντι των νεοπλαστικών κυτταρικών τύπων, αλλά οι διαφορές κυτταροτοξικότητας ανάμεσα σε αυτά και στα φυσιολογικά κύτταρα ήταν ελάχιστες, υποδηλώνοντας την ύπαρξη μικρής εκλεκτικότητας. Τα σύμπλοκα (3') και (8') έδειξαν σαφή κυτταροτοξικότητα έναντι των καρκινικών κυτταρικών σειρών, σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ινοβλάστες εμβρυϊκών πνευμόνων MRC-5.

Παρόμοια τιμή IC<sub>50</sub> (0,5 μM) παρατηρήθηκε στο σύμπλοκο [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(bathophen)Cl]PF<sub>6</sub>, όπου bathophen είναι η 4,7- διφαινυλ-1,10-φαινανθρολίνη, έναντι της καρκινικής κυτταρικής σειράς A2780 [144]. Πάρα το γεγονός ότι δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο γενικό συμπέρασμα που να σχετίζει τη δομή των παραπάνω συμπλόκων με τη δραστικότητα αυτών, φαίνεται τα σύμπλοκα του βενζολίου {(2') και (3')} να είναι περισσότερο κυτταροτοξικά σε σύγκριση με αυτά του p-κουμενίου. Επιπλέον, τα σύμπλοκα που φέρουν ως χηλικό υποκαταστάτη το rbqx φαίνεται να είναι ελάχιστα πιο δραστικά από εκείνα με rqx, υποδεικνύοντας ότι ο επιπλέον αρωματικός δακτύλιος μπορεί να παίζει ρόλο στην κυτταροτοξικότητα.

Εν κατακλείδι, και τα τέσσερα σύμπλοκα που δοκιμάστηκαν έδειξαν να είναι ισχυρώς κυτταροτοξικά έναντι νεοπλασματικών κυτταρικών σειρών και λιγότερο τοξικά σε φυσιολογικούς ινοβλάστες του πνεύμονα.

**Πίνακας 3.20.** Τιμές IC<sub>50</sub> (μM) των συμπλόκων (2'), (3'), (7') και (8').

| Σύμπλοκα | LMS         | MCF-7       | U2OS        | K562        | MRC-5       |
|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| (2')     | 0.37 ± 0.01 | 0.55 ± 0.02 | 0.36 ± 0.01 | 0.47 ± 0.02 | 0.58 ± 0.02 |
| (3')     | 0.36 ± 0.02 | 0.37 ± 0.02 | 0.39 ± 0.01 | 0.45 ± 0.02 | 0.77 ± 0.03 |
| (7')     | 0.55 ± 0.01 | 0.73 ± 0.03 | 0.64 ± 0.04 | 0.74 ± 0.05 | 0.88 ± 0.04 |
| (8')     | 0.53 ± 0.01 | 0.67 ± 0.02 | 0.57 ± 0.02 | 0.68 ± 0.03 | 0.94 ± 0.04 |

Οι τιμές IC<sub>50</sub> (μM) του cisplatin για τις κυτταρικές σειρές: LMS, MCF-7, U2OS, K562 και MRC-5 υπολογίσθηκαν 15 ± 0,8, 28 ± 1,5, 12 ± 3 και 18 ± 2, κάτω από τις ίδιες συνθήκες.

**Συμπερασματικά**

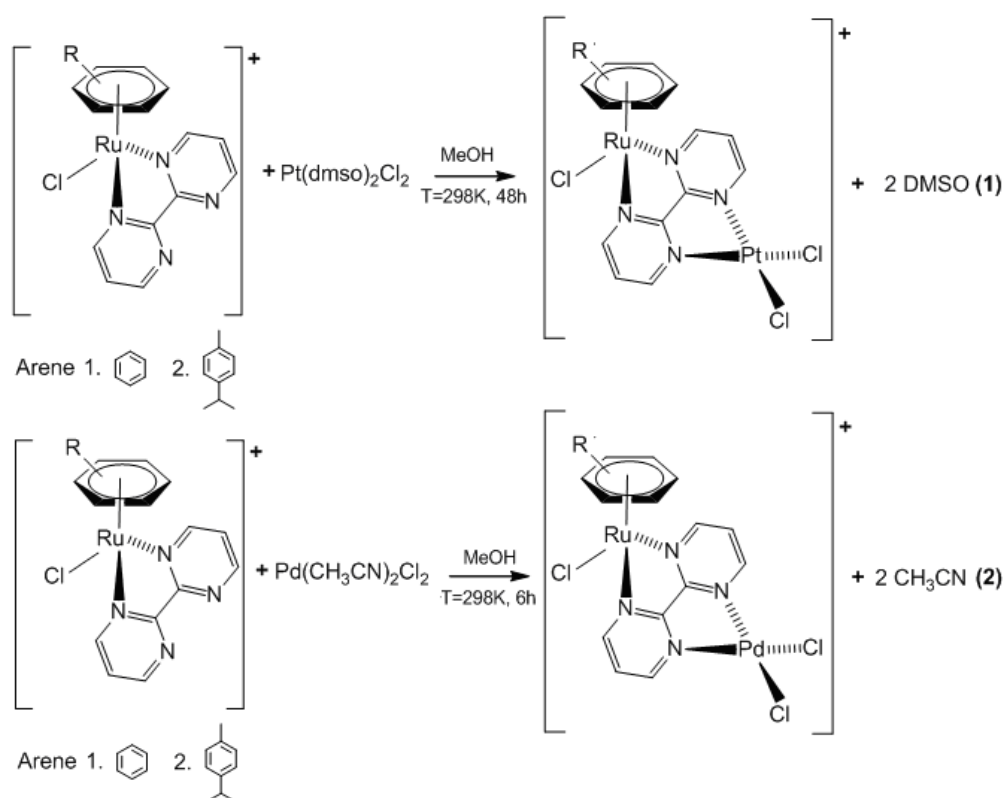
- Η αντικατάσταση της en στο γνωστό αντικαρκινικό σύμπλοκο του Sadler  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]\text{PF}_6$  με N,N' διδοντικές αρωματικές διιμίνες έδωσε σύμπλοκα με ισχυρή δραστηριότητα για τις καρκινικές σειρές που δοκιμάστηκαν.
- Αν και η υδρόλυση του Cl στο σύμπλοκο Sadler είναι το πρώτο ουσιαστικό βήμα για να ενωθεί με τη γουανίνη (G) του DNA, στα ανάλογα σύμπλοκα που συνθέσαμε διαπιστώσαμε ότι η υδρόλυση δεν προχωρούσε. Έτσι μελετήσαμε, με τη χρήση ενός εξανουκλεοτιδίου, αν και με ποιό τρόπο οι ενώσεις αυτές μπορούν να συνδεθούν με το DNA. Διαπιστώσαμε ότι συνδέονται ισχυρά στη μικρή αύλακα της έλικας μέσω της διιμίνης και πιθανότατα σε αυτή του τύπου την αλληλεπίδραση να οφείλεται και η κυτταροτοξική τους δράση.
- Για να επιβεβαιώσουμε ότι η υδρόλυση των παραπάνων συμπλόκων αναστέλλεται λόγω περίσσειας ανιόντων Cl<sup>-</sup>, απομακρύναμε το αντισταθμιστικό χλώριο. Πράγματι η αντίδραση υδρόλυσης τους ξεκίνησε αμέσως και από τα πειραματικά δεδομένα που συλλέχθηκαν υπολογίσθηκαν οι κινητικοί παράμετροι αυτών.
- Σε κάποια ανάλογα σύμπλοκα της μορφής  $[\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$  παρατηρήθηκε αντικαρκινική δράση, η οποία οφειλόταν στην υδρόλυση αυτών, με αποτέλεσμα τη σύνδεση τους στο DNA. Για αυτό το λόγο μελετήθηκε η αντίδραση με 9-MeG και πιθανή επιπλέον αντικαρκινική δράση των συμπλόκων  $[\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{NO}_3$ , όπου  $\eta^6\text{-arene}$ : bz ή p-cym και N-N': rqn, rqx, rbqx, brm ή brv. Όλα τα σύμπλοκα βρέθηκαν να συνδέονται με το N7 της 9-MeG, πράγμα που σημαίνει ότι η κυτταροτοξικότητα τους πιθανόν να οφείλεται σε μικρό βαθμό και σε σύνδεση τους στο DNA.

### 3.7. Σύνθεση και χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{MCl}_2]\text{PF}_6$ , όπου $\eta^6\text{-arene} = \text{bz}$ ή $p\text{-cym}$ και $\text{M} = \text{Pt}$ ή $\text{Pd}$ .

Θέλοντας να αξιοποιήσουμε την N-N' χηλική διμίνη (brm) και ως γεφυρωτικό υποκαταστάτη, συνθέσαμε διμεταλλικά σύμπλοκα που διαθέτουν λευκόχρυσο και δύο Cl σε cis- θέση. Σκοπός μας να μελετήσουμε την κυτταροτοξική τους δραστηριότητα και τον μηχανισμό δράσης τους με το δομικό συστατικό του DNA 9-MeG.

#### 3.7.1. Σύνθεση των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{MCl}_2]\text{PF}_6$ , $\text{M} = \text{Pt}$ ή $\text{Pd}$ .

Τα ετεροπυρηνικά σύμπλοκα του ρουθηνίου – λευκοχρύσου συντέθηκαν σε ένα στάδιο, όπου τα  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]\text{Cl}$  αντέδρασαν με 2 ισοδύναμα  $\text{cis-Pt}(\text{dmsO})_2\text{Cl}_2$  σε διάλυμα μεθανόλης για 48 h. Από τα διαλύματα αυτά λαμβάνονται τα τελικά σύμπλοκα, ως  $\text{PF}_6^-$  άλατα. Τα αντίστοιχα ετεροπυρηνικά σύμπλοκα του παλλαδίου παρασκευάστηκαν με παρόμοιο τρόπο με την διαφορά ότι πηγή παλλαδίου χρησιμοποιήθηκε το  $\text{cis-Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$  και η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε 6h.



**Εικόνα 3.47.** Απεικόνιση των αντιδράσεων σύνθεσης των διμεταλλικών συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$  (**1**) και  $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PdCl}_2]\text{PF}_6$  (**2**), όπου arene: bz ή  $p\text{-cym}$ .



### 3.7.2. Χαρακτηρισμός των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brpm})\text{MCl}_2]\text{PF}_6$ .

Ο χαρακτηρισμός των ετεροπυρηνικών συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brpm})\text{MCl}_2]\text{PF}_6$  έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου και λευκοχρύσου ( $^1\text{H}$  NMR και  $^{195}\text{Pt}$  NMR) σε ακετόνη- $d_6$  καθώς και με φασματομετρία μάζας με ιονισμό Electrospray (ESI-MS). Για ορθότερη σύγκριση των ετεροπυρηνικών συμπλόκων με τα πρόδρομα σύμπλοκα του ρουθηνίου της μορφής  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{brpm})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , όπου arene: bz (**4**), ή p-cym (**9**), έγινε λήψη φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR των τελευταίων σε acetone- $d_6$ . Τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR των συμπλόκων (**4**) και (**9**) επισυνάπτονται στο παράρτημα (Εικόνα Π.46.-Π.47.).

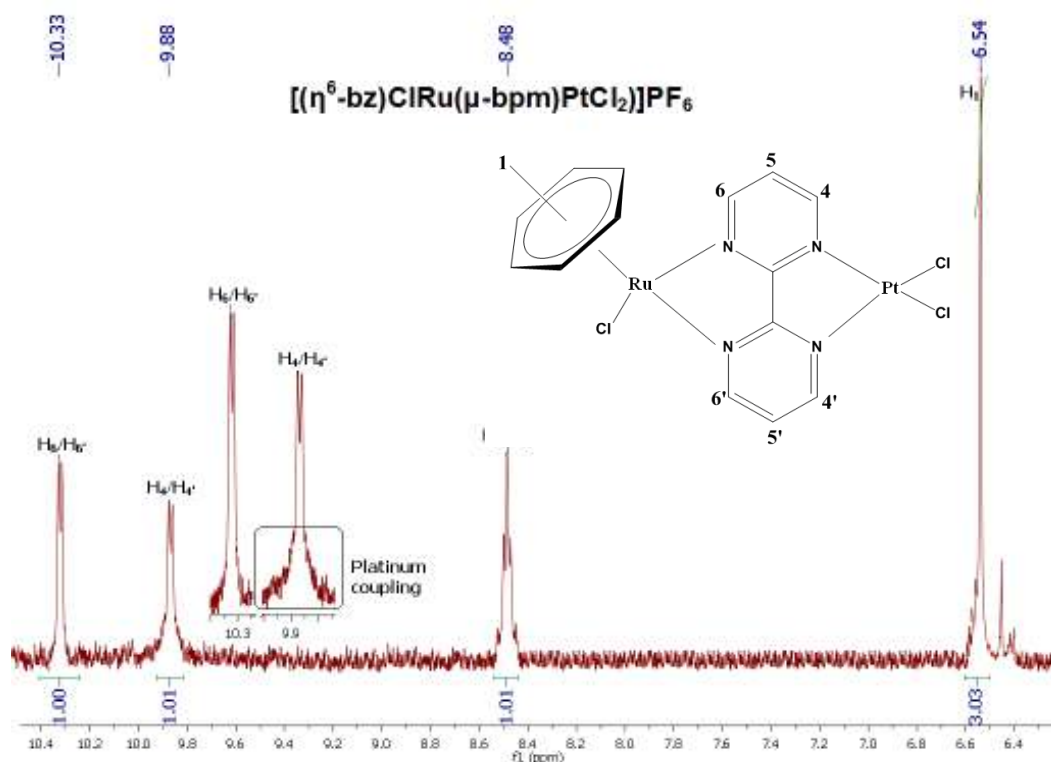
#### 3.7.2.1. Απόδοση των σημάτων $^1\text{H}$ και $^{195}\text{Pt}$ NMR των συμπλόκων της μορφής $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brpm})\text{MCl}_2]\text{PF}_6$ .

Στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR των ετεροπυρηνικών ενώσεων με λευκόχρυσο παρατηρούνται όλες οι κορυφές των αρωματικών και αλειφατικών πρωτονίων (Εικόνα 3.48. και Εικόνα 3.49.). Η απόδοση των κορυφών όλων των συμπλόκων έγινε με τη βοήθεια φασμάτων 2D COSY και NOESY. Ενδεικτικά το φάσμα 2D NOESY για το σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$  (**23Pt**) παρουσιάζεται στο παράρτημα (Εικόνα Π.48.).

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{ClRu}(\mu\text{-brpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$  (**22Pt**) διακρίνονται μόλις τέσσερις κορυφές. Οι τρεις από αυτές οφείλονται στα πρωτόνια του χηλικού υποκαταστάτη brpm, ενώ η οξεία απλή κορυφή στα 6,54 ppm στα έξι χημικώς ισοδύναμα πρωτόνια του βενζολίου. Σε γενικές γραμμές όλες οι κορυφές του συμπλόκου μετατοπίζονται σε μεγαλύτερες τιμές ppm, με αυτή στα 9,88 ppm να σημειώνει τη μεγαλύτερη μετατόπιση (+0,55 ppm), εμφανίζοντας τις χαρακτηριστικές κορυφές-δορυφόρους του  $^{195}\text{Pt}$ . Η τιμή  $^3J_{\text{Pt-H4/4'}}$  της συγκεκριμένης κορυφής βρέθηκε 31,3 Hz χαρακτηριστική τιμή  $^3J$  σύζευξης όσον αφορά πυριδινικούς υποκαταστάτες [155].

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου του p-κουμενίου (**23Pt**) παρατηρούνται εννέα κορυφές. Οι τρεις απ' αυτές αφορούν στον χηλικό υποκαταστάτη και εμφανίζονται από τα 8,4 ppm έως τα 10,3 ppm. Η μετατόπιση τους είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στο αντίστοιχο σύμπλοκο (**22Pt**). Συγκεκριμένα και στο σύμπλοκο (**23Pt**) όλα τα πρωτόνια του brpm εμφανίζονται σε υψηλότερες τιμές ppm με τη διπλή κορυφή των γειτονικών πρωτονίων των αζώπων  $\text{N}_3/\text{N}_3'$  να παρουσιάζει τη μεγαλύτερη μετατόπιση (+0,50 ppm). Παρόμοιες μετατοπίσεις αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία και για το διμεταλλικό σύμπλοκο  $[(\text{trpy})\text{Ru}(\mu\text{-ary})\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}](\text{NO}_3)_3$ , όπου trpy: = 2,2':6,2''-τερπυριδίνη και ary: 4'-πυριδυλο-2,2':6',2''-τερπυριδίνη. Στο σύμπλοκο αυτό οι χημικές μετατοπίσεις των αντίστοιχων πρωτονίων, δηλαδή αυτών που βρίσκονται εκατέρωθεν του  $\text{N}_1$  της πυριδίνης του υποκαταστάτη ary, βρέθηκαν μετατοπισμένες κατά +0,28 ppm [108].

Επιπλέον, η τιμή  $^3J_{Pt-H4/4'}$  βρέθηκε ίση με 34,4 Hz, επιβεβαιώνοντας έτσι την σύζευξη του Pt με το σύμπλοκο (9). Ακόμα οι μετατοπίσεις των κορυφών των πρωτονίων του bpm και στα δύο σύμπλοκα είναι της ίδιας τάξης μεγέθους υποδεικνύοντας ότι η φύση του αρενίου δεν επηρεάζει τα πρωτόνια αυτά.

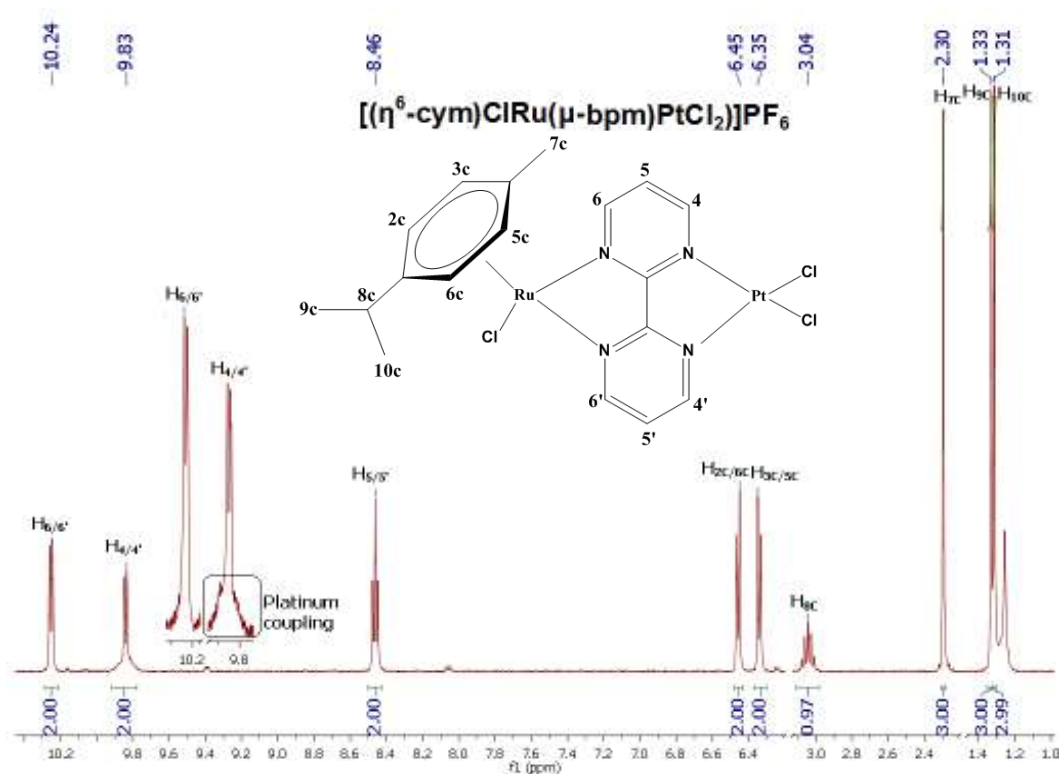


**Εικόνα 3.48.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1H$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών και υπόδειξη του  $^3J_{Pt-H4/4'}$ , σε διαλύτη  $\text{acetone-}d_6$  στους 298 K.

Οι κορυφές των πρωτονίων των αρενίων και στις δύο περιπτώσεις μετατοπίζονται επίσης σε υψηλότερες τιμές ppm. Συγκεκριμένα η κορυφή του βενζολίου βρέθηκε μετατοπισμένη κατά +0,13 ppm. Στο σύμπλοκο (23Pt) τα αρωματικά πρωτόνια του p-κουμενίου δίνουν δύο διπλές κορυφές στα 6,45 ppm ( $H_{2C}/H_{6C}$ ) και στα 6,35 ppm ( $H_{3C}/H_{5C}$ ) έχοντας μετατόπιση κατά +0,13 και +0,21 ppm αντίστοιχα. Την ίδια συμπεριφορά παρουσιάζουν και τα αλειφατικά πρωτόνια του p-κουμενίου. Για παράδειγμα οι κορυφές των πρωτονίων της ισοπρόπυλο ομάδας βρίσκονται μετατοπισμένες κατά +0,12 ppm σε σύγκριση πάντα με το πρόδρομο σύμπλοκο (9). Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί από την απόσυρση ηλεκτρονιακής πυκνότητας από το bpm λόγω της συμπλοκοποίησης του Pt και κατά συνέπεια ελάττωσης και της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του απτικού δεσμού.

Επιπλέον, η καταγραφή του φάσματος  $^{195}\text{Pt}$  NMR του συμπλόκου (**23Pt**) έδειξε την ύπαρξη κορυφής στα  $-2,236$  ppm (Εικόνα Π.49.). Σε γενικές γραμμές η τιμή της χημικής μετατόπισης του λευκοχρύσου μας δίνει πληροφορίες τόσο για τα άτομα που βρίσκονται στη σφαίρα ένταξης του όσο και για την οξειδωτική του κατάσταση. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, σήματα συντονισμού στη περιοχή από  $-2,000$  έως  $-2,800$  ppm, περιοχή στην οποία περιλαμβάνεται και η τιμή της κορυφής του (**23Pt**), οφείλονται σε πυρήνες λευκοχρύσου (II) που είναι συνδεδεμένοι με δύο άτομα N καθώς και δύο άτομα Cl. Για παράδειγμα στο διμεταλλικό σύμπλοκο  $[(\text{Ph}_2\text{rhen})_2\text{Ru}(\mu\text{-drr})\text{PtCl}_2](\text{PF}_6)_2$ , όπου  $\text{Ph}_2\text{rhen}$ : 4,7-διφαινανυλο-1,10 φαινανθρολίνη και  $\text{drr}$ : 2,3-δισ(2-πυριδυλο)πυραζίνη, η τιμή της χημικής μετατόπισης του λευκοχρύσου βρέθηκε στα  $-2,170$  ppm [122]. Τέλος η κορυφή του λευκοχρύσου στο (**23Pt**) βρέθηκε μετατοπισμένη κατά  $+743$  ppm, αφού στο πρόδρομο σύμπλοκο  $[\text{Pt}(\text{DMSO})_2\text{Cl}_2]$  έχει αναφερθεί στα  $-2,980$  ppm [126]. Ανάλογα είναι και τα συμπεράσματα για την τιμή του  $\delta$   $^{195}\text{Pt}$  για το (**22Pt**).

Εν κατακλείδι, οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν την ένταξη του γεφυρωτικού υποκαταστάτη ppm, μέσω των αζώτων  $\text{N}_3/\text{N}_3$ , των συμπλόκων (**4**) και (**9**) στο μεταλλικό κέντρο του λευκοχρύσου.



Εικόνα 3.49. Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών και υπόδειξη του  $^3J_{\text{Pt-H}_{4/e'}}$ , σε διαλύτη  $\text{acetone-d}_6$  στους 298 K.

Γενικά τα δύο ετεροπυρηνικά σύμπλοκα ρουθηνίου – παλλαδίου απομονώθηκαν με τον ίδιο τρόπο όπως αυτά του λευκοχρύσου. Όμως εμφανίζουν μεγάλη διαφορά στη διαλυτότητα καθώς το σύμπλοκο με το βενζόλιο (**24Pd**) είναι σχεδόν αδιάλυτο σε όλους τους κοινούς οργανικούς διαλύτες. Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PdCl}_2]\text{PF}_6$  (**25Pd**) παρατηρήθηκαν ανάλογες κορυφές με αυτές του συμπλόκου (**23Pt**) (Εικόνα Π.50.). Με λίγα λόγια οι κορυφές των πρωτονίων των υποκαταστατών βρέθηκαν μετατοπισμένες σε υψηλότερες τιμές ppm, σε σχέση με το σύμπλοκο (**9**). Επίσης η μετατόπιση των αρωματικών πρωτονίων φαίνεται να είναι μικρότερη από αυτή που παρατηρήθηκε στη περίπτωση του ανάλογου ετεροπυρηνικού συμπλόκου με το λευκόχρυσο. Για παράδειγμα τα πρωτόνια  $\text{H}_4/\text{H}_4'$  βρέθηκαν μετατοπισμένα κατά +0,21 ppm, ενώ στη περίπτωση του συμπλόκου (**23Pt**) είχαν βρεθεί κατά +0,50 ppm. Αυτό αντανακλά πιθανόν την ασθενέστερη δέσμευση του Pd σε υποκαταστάτες με άτομα δότες N λόγω της μεγαλύτερης οξύτητας κατά Lewis του  $\text{Pd}^{2+}$  (π-back). Τέλος, αξίζει να επισημανθεί ότι στο σύμπλοκο (**25Pd**), η μεγαλύτερη μετατόπιση την έχει η τριπλή κορυφή των πρωτονίων  $\text{H}_5/\text{H}_5'$  (+0,36 ppm) σε αντίθεση με την περίπτωση του συμπλόκου (**23Pt**), όπου τα πρωτόνια  $\text{H}_4/\text{H}_4'$  είναι αυτά που επηρεάστηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό.

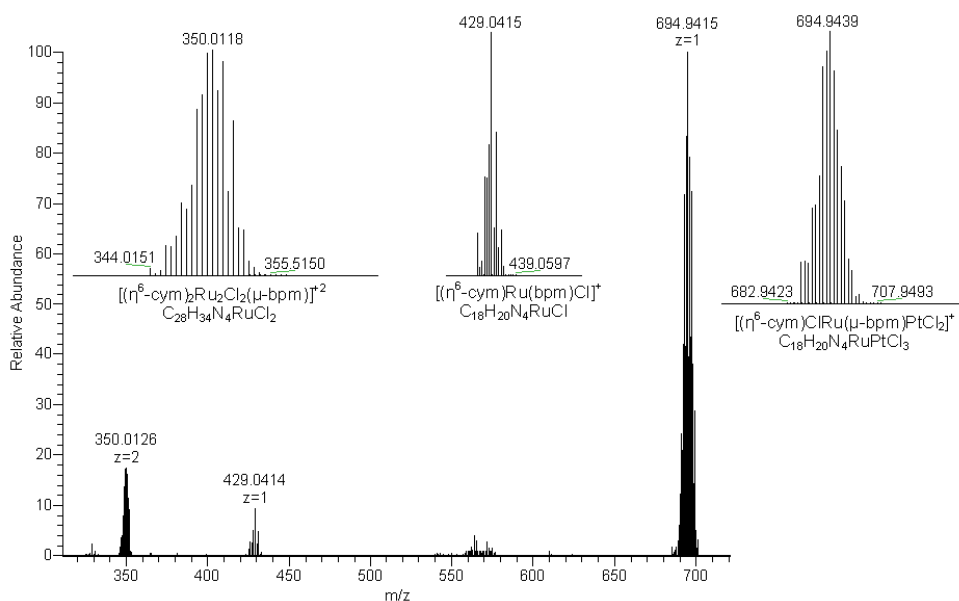
**Πίνακας 3.21.** Τιμές των ταινιών  $^1\text{H}$  NMR, σε ppm, των πρωτονίων των συμπλόκων της μορφής  $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{MCl}_2]\text{PF}_6$ , όπου  $\eta^6\text{-arene}$ : bz ή p-cym και M: Pt ή Pd.

| $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{MCl}_2]\text{PF}_6$ |          |        |        |        |
|---|----------|--------|--------|--------|
|   | H        | (22Pt) | (23Pt) | (25Pd) |
| $\eta^6$ arene  | H1       | 6,54   | -      | -      |
|   | H2c/ H6c | -      | 6,45   | 6,39   |
|   | H3c/ H5c | -      | 6,35   | 6,27   |
|   | H7c      | -      | 2,30   | 2,30   |
|   | H8c      | -      | 3,04   | 3,05   |
|   | H9c      | -      | 1,33   | 1,34   |
|   | H10c     | -      | 1,31   | 1,32   |
| bpm   | H4/H4'   | 9,88   | 9,83   | 9,52   |
|   | H5/H5'   | 8,48   | 8,46   | 8,38   |
|   | H6/H6'   | 10,24  | 10,33  | 10,07  |

### 3.7.2.2. Απόδοση των κορυφών HR-ESI-MS των συμπλόκων της μορφής [(η<sup>6</sup>-arene)ClRu(μ-brm)MCl<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub>.

Σε όλα τα φάσματα HR-ESI-MS των διμεταλλικών συμπλόκων παρατηρούμε τις κορυφές που οφείλονται στα αντίστοιχα μονοφορτιακά κατιόντα [(η<sup>6</sup>-arene)ClRu(μ-brm)MCl<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>. Για παράδειγμα το μοναδικό σύμπλεγμα κορυφών του φάσματος HR-ESI-MS στο συμπλόκο (**22Pt**) με λόγο m/z = 638,8779 συμφωνεί με το θεωρητικό κατιόν με μοριακό τύπο <sup>195</sup>Pt<sup>102</sup>RuCl<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub> (m/z = 638,8763) (Εικόνα Π.51.). Άναλογο κατιόν έχει αποδοθεί και για το διπυρηνικό σύμπλοκο [(tpr)RuCl(dpp)PtCl<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>) [116]. Επιπλέον στο φάσμα HR-ESI-MS του συμπλόκου (**23Pt**) (Εικόνα 3.50.), εκτός από την κύρια κορυφή, που οφείλεται στο κατιόν [(η<sup>6</sup>-cym)ClRu(μ-brm)PtCl<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>, παρατηρήθηκαν δύο ακόμη, μικρότερης σε ένταση, κορυφές. Η μία, με λόγο m/z = 429,0412, αποδόθηκε στο μονοφορτιακό κατιόν [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(brm)Cl]<sup>+</sup> (m/z = 429,0415) και ενδεχομένως να έχει προκύψει έπειτα από τη διάσπαση ενός μέρους του διμεταλλικού συμπλόκου (**23Pt**), σε αέρια φάση. Εξάλλου κάτι ανάλογο έχει αναφερθεί και στη περίπτωση του [(MePhtrp)RuCl(μ-dpp)PtCl<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>) (MePhtrp = 4'-(4-μεθυλφαινυλο)-2,2':6',2''-τερπυριδίνη). Μάλιστα στο φάσμα του συμπλόκου αυτού το αντίστοιχο μονοφορτιακό κατιόν: [(MePhtrp)RuCl(dpp)]<sup>+</sup> βρέθηκε να είναι και η κύρια κορυφή του [116]. Η άλλη κορυφή με λόγο m/z = 350,0125, πιθανόν να οφείλεται στο διφορτιακό κατιόν: [(η<sup>6</sup>-cym)<sub>2</sub>Ru<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(μ-brm)]<sup>2+</sup> (m/z = 350,0118). Το ιόν αυτό πιθανόν προήλθε έπειτα από συνένωση δύο προαναφερθέντων μοριακών ιόντων. Επειδή τα είδη αυτά δεν παρατηρήθηκαν στο NMR θεωρούμε ότι παράγονται κάτω από συνθήκες ιονισμού ESI. Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι στο φάσμα HR-ESI-MS του πρόδρομου συμπλόκου (**9**) δεν παρατηρήθηκε κάτι ανάλογο, γεγονός που συνάδει ότι η όποια διάσπαση οφείλεται στη συμπλοκοποίηση του Pt στο σύμπλοκο (**9**). Τέλος στο φάσμα HR-ESI-MS του συμπλόκου (**25Pd**) (Εικόνα Π.52.) παρατηρήθηκαν οι εξής δύο κορυφές: **i**) η αναμενόμενη κορυφή με λόγο m/z = 606,8828, η οποία συμφωνεί τόσο σε τιμή όσο και σε ισοτοπική κατανομή με το θεωρητικό παραγόμενο φάσμα με μοριακό τύπο <sup>106</sup>Pd<sup>102</sup>RuCl<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub> (m/z = 606,8831) και **ii**) εκείνη με λόγο m/z = 429,0421, που αντιστοιχεί στο κατιόν [(η<sup>6</sup>-cym)Ru(brm)Cl]<sup>+</sup>. Παρόμοια κορυφή αναφέρθηκε και λίγο παραπάνω για το ανάλογο ετεροπυρηνικό σύμπλοκο με λευκόχρυσο.

Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις μπορούμε να συμπεράνουμε ότι, στις συνθήκες ιονισμού ESI, η φύση του αρενίου (βενζόλιο ή p-κούμνιο) επηρεάζει την σταθερότητα των ετεροπυρηνικών συμπλόκων που μελετήσαμε. Επίσης είναι προφανές ότι η φύση του δευτέρου μετάλλου (Pt, Pd) έχει μικρή επίδραση στη σταθερότητα των διμεταλλικών συμπλόκων.



**Εικόνα 3.50.** Απεικόνιση του φάσματος HR-ESI-MS του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$  και των αντίστοιχων θεωρητικών υπολογισμένων φασμάτων για τα κατιόντα που αποδίδονται, σε διαλύτη ακετόνη στους 298 K.

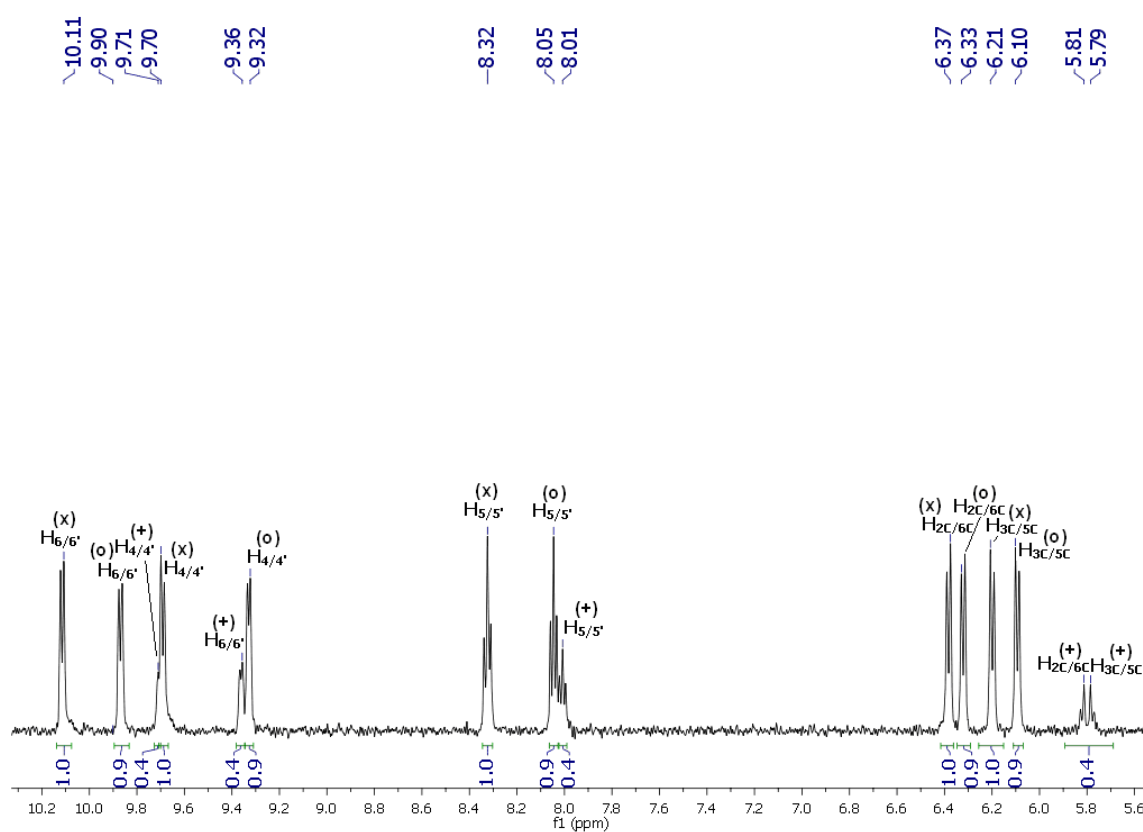
### 3.7.3. Διάσπαση του συμπλόκου $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ σε $\text{dms}\text{-d}_6$ .

Σε μια προσπάθεια χαρακτηρισμού του ετεροπυρηνικού συμπλόκου (**23Pt**) με φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  NMR μετά τη διάλυση του σε  $\text{dms}\text{-d}_6$  διαπιστώσαμε την ύπαρξη περισσοτέρων του ενός προϊόντων, ενώ κατά τη χρήση διαλύτη ακετόνη- $\text{d}_6$  (μη εντασσόμενος διαλύτης) είχαμε μόνο ένα σύμπλοκο στο διάλυμα. Συνεπώς οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι το  $\text{dms}\text{o}$  αντιδρά με το αρχικό σύμπλοκο (**23Pt**). Έτσι, με την βοήθεια της φασματοσκοπίας  $^1\text{H}$  NMR και φασματομετρίας HR-ESI-MS έγινε προσπάθεια ταυτοποίησης των προϊόντων της αντίδρασης του (**23Pt**) με το  $\text{dms}\text{o}$ .

Έχοντας πρόσφατα μελετήσει την απρόσμενη διάσπαση συμπλόκων του τύπου  $[\text{Pt}(\text{N}-\text{N}')\text{Cl}_2]$  σε  $[\text{Pt}(\text{dms}\text{o})_2\text{Cl}_2]$  και  $\text{N}-\text{N}'$ , θέλαμε να διαπιστώσουμε αν ακολουθείται η ίδια πορεία και κατά τη διάσπαση του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ , αλλά και να μελετήσουμε την σταθερότητα του συμπλόκου παρουσία μορίων με δότες άτομα θείου που υπάρχουν σε βιολογικά συστήματα [156]. Έτσι μετά το πέρας της αντίδρασης, στην αρωματική περιοχή του συμπλόκου (**23Pt**), παρατηρούμε συνολικά εννέα κορυφές, έξι διπλές και τρεις τριπλές. Δεδομένου ότι οι κορυφές αυτές οφείλονται σε πρωτόνια **ενταγμένου** bpm, καθώς δεν συμπιπτούν με εκείνες του ελεύθερου υποκαταστάτη σε  $\text{dms}\text{-d}_6$ , μπορούμε να συμπεράνουμε την ύπαρξη τριών συμπλόκων, όπου το κάθε σύμπλοκο έχει ένα μόριο διπυριμιδίνης. Επίσης στην περιοχή των αρωματικών πρωτονίων του p-κουμενίου (5,50-6,50 ppm) εμφανίζονται έξι

διπλές κορυφές, οι οποίες φανερώνουν την ύπαρξη τριών ειδών ενταγμένου *p*-κουμενίου (οι αντίστοιχες κορυφές του ελεύθερου *p*-κουμενίου βρίσκονται πάνω από τα 7 ppm).

Με βάση την ολοκλήρωση των προαναφερθέντων κορυφών έγινε προσπάθεια ομαδοποίησης τους καθώς τα τρία είδη που υπάρχουν στο διάλυμα δεν βρίσκονται στην ίδια αναλογία. Έτσι, όπως φαίνεται και στην πιο κάτω εικόνα (Εικόνα 3.51.), οι κορυφές στα 10,11, 9,90 και 9,70 rppm συσχετίζονται με τις κορυφές στα 6,37 και 6,21 rppm και βρίσκονται σε αναλογία 43% (ομάδα 1). Αλλά ένα σετ κορυφών είναι αυτές στα 9,90, 9,32 και 8,05 rppm με αυτές στα 6,33 και 6,10 rppm, σε αναλογία 39% (ομάδα 2) και ένα άλλο οι μικρότερες σε ένταση κορυφές (18%), δηλαδή αυτές στα 9,71, 9,36 και 8,01 rppm με αυτές στα 5,81 και 5,79 rppm (ομάδα 3).



**Εικόνα 3.51.** Περιοχή του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του ετεροπυρηνικού συμπλόκου (**23Pt**), σε  $\text{dmsO-d}_6$  στους 298 K. Με το (x) συμβολίζονται τα πρωτόνια του (**23Pt**), με (o) τα πρωτόνια του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]\text{PF}_6$  και με (+) τα πρωτόνια του συμπλόκου  $[\text{Pt}(\text{brm})\text{Cl}_2]$  καθώς και τα πρωτόνια του συμπλόκου με πιθανό τύπο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{dmsO})_2\text{Cl}]^+$ .

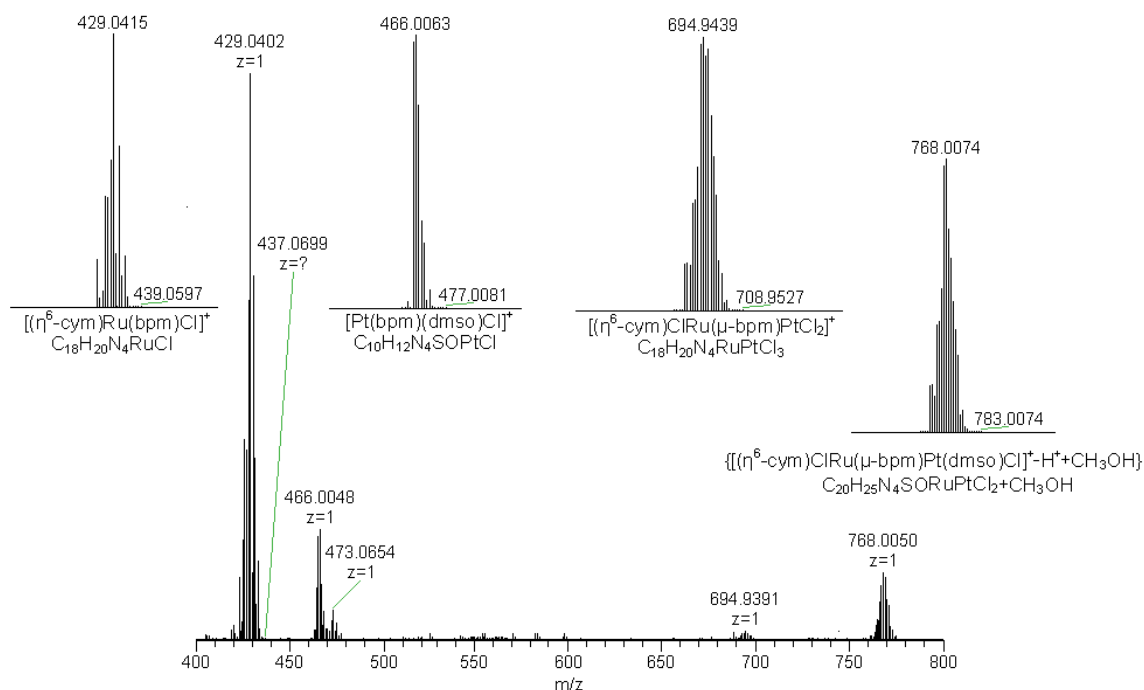


Η ταυτοποίηση των ειδών του μείγματος έγινε έπειτα από σύγκριση των παραπάνω κορυφών με τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR των συμπλόκων, που έχουν δημιουργηθεί και έχουμε συνθέσει και χαρακτηρίσει, προηγουμένως. Για παράδειγμα οι τιμές των κορυφών της ομάδας 2 ταιριάζουν απολύτα με εκείνες του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**9**). Η δημιουργία του συμπλόκου (**9**) προέρχεται από την διάσπαση του συμπλόκου (**23Pt**) που οδηγεί παράλληλα στη δημιουργία του  $[\text{Pt}(\text{dmsO})_2\text{Cl}_2]$ . Αν και είναι απόλυτα λογικό η διάσπαση του (**23Pt**) να οδηγεί στο (**9**) και στο  $[\text{Pt}(\text{dmsO})_2\text{Cl}_2]$ , η ταυτοποίηση του τελευταίου δεν κατέσται δυνατή καθώς το dmsO που εντάσσεται είναι δευτεριωμένο και δεν δίνει σήματα στο NMR. Οι μικρές έντασης κορυφές της ομάδας 3 (18%) (9,71, 9,36 και 8,01 ppm) οφείλονται στα πρωτόνια του συμπλοκου  $[\text{Pt}(\text{brm})\text{Cl}_2]$  (Εικόνα Π.53.), καθώς οι τιμές των κορυφών αυτών είναι ταυτόσημες με αυτές του συμπλόκου  $[\text{Pt}(\text{brm})\text{Cl}_2]$  που συνθέσαμε και χαρακτηρίσαμε πρόσφατα [156]. Ο σχηματισμός του  $[\text{Pt}(\text{brm})\text{Cl}_2]$  από το (**23Pt**) συνεπάγεται τη δημιουργία του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{dmsO})_2\text{Cl}]^+$ , κάτι που προκύπτει από την ίδια αναλογία των υπολοίπων κορυφών της ομάδας αυτής (ομάδα 3), δηλαδή τις διπλές κορυφές στα 5,81 και 5,79 ppm που αντιστοιχούν σε αρωματικά πρωτόνια του ρ-κουμενίου. Τέλος οι κορυφές της ομάδας 1, πιθανόν να οφείλονται στο ετεροπυρηνικό σύμπλοκο (**23Pt**) καθώς οι κορυφές αυτές έχουν παρόμοιες τιμές χημικής μετατόπισης με αυτές του ίδιου συμπλόκου σε ακετόνης  $d_6$  (ενότητα 3.7.2.1.).

Από την άλλη, στο φάσμα HR-ESI-MS έχουμε την εμφάνιση αρκετών κορυφών με τη κύρια κορυφή του να έχει με λόγο  $m/z = 429,0402$ . Η κορυφή αυτή αποδίδεται στο σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]^+$  (ενότητα 3.2.2.3.) και επαληθεύει τη παραπάνω θεωρία που διατυπώθηκε με βάση τη φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  NMR. Επιπλέον παρατηρήθηκε μία κορυφή με λόγο  $m/z = 466,0048$ , που ταιριάζει τόσο σε τιμή όσο και σε ισοτοπική κατανομή με το θεωρικό κατιόν με μοριακό τύπο  $^{195}\text{PtC}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{ClSO}$  ( $m/z = 466,0063$ ). Αυτό το μοριακό ιόν οφείλεται στο σύμπλοκο  $[\text{Pt}(\text{brm})(\text{dmsO})\text{Cl}]^+$  το οποίο προέρχεται από το  $[\text{Pt}(\text{brm})\text{Cl}_2]$ , έπειτα από υποκατάσταση του ενός Cl από ένα dmsO. Σε αυτό το σημείο αξίζει να επισημανθεί η απουσία κορυφής που θα μπορούσε να αποδοθεί στο σύμπλοκο  $[\text{Pt}(\text{brm})\text{Cl}_2]$ , που σημαίνει ότι σε διάλυμα dmsO το  $[\text{Pt}(\text{brm})\text{Cl}_2]$  υφίσταται μόνο ως  $[\text{Pt}(\text{brm})(\text{dmsO})\text{Cl}]^+$ . Ακόμα σε μικρό ποσοστό εμφανίζεται και το ετεροπυρηνικό σύμπλοκο (**23Pt**), καθώς στο φάσμα έχουμε την παρουσία κορυφής με λόγο  $m/z = 694,9407$ , όπου ήδη έχει αποδοθεί ακριβώς στη παραπάνω ενότητα (ενότητα 3.7.2.2.). Ακόμα σε σεβαστό ποσοστό (~10% της κύριας κορυφής) εμφανίζεται ένα σύμπλοκο κορυφών με λόγο  $m/z = 768,0050$  και πιθανόν να οφείλεται στο κατιόν της μορφής  $\{[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{Pt}(\text{dmsO})\text{Cl}]^+ - \text{H}^+ + \text{CH}_3\text{OH}\}$ , καθώς ταιριάζει με το θεωρητικό ιόν με μοριακό τύπο  $^{195}\text{Pt}^{102}\text{RuC}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{SO} + \text{CH}_3\text{OH}$  ( $m/z = 768,0074$ ). Το ιόν αυτό έχει προέλθει έπειτα από επιδιалύτωση του (**23Pt**) (υποκατάσταση ενός Cl με dmsO) και την εν συνέχεια



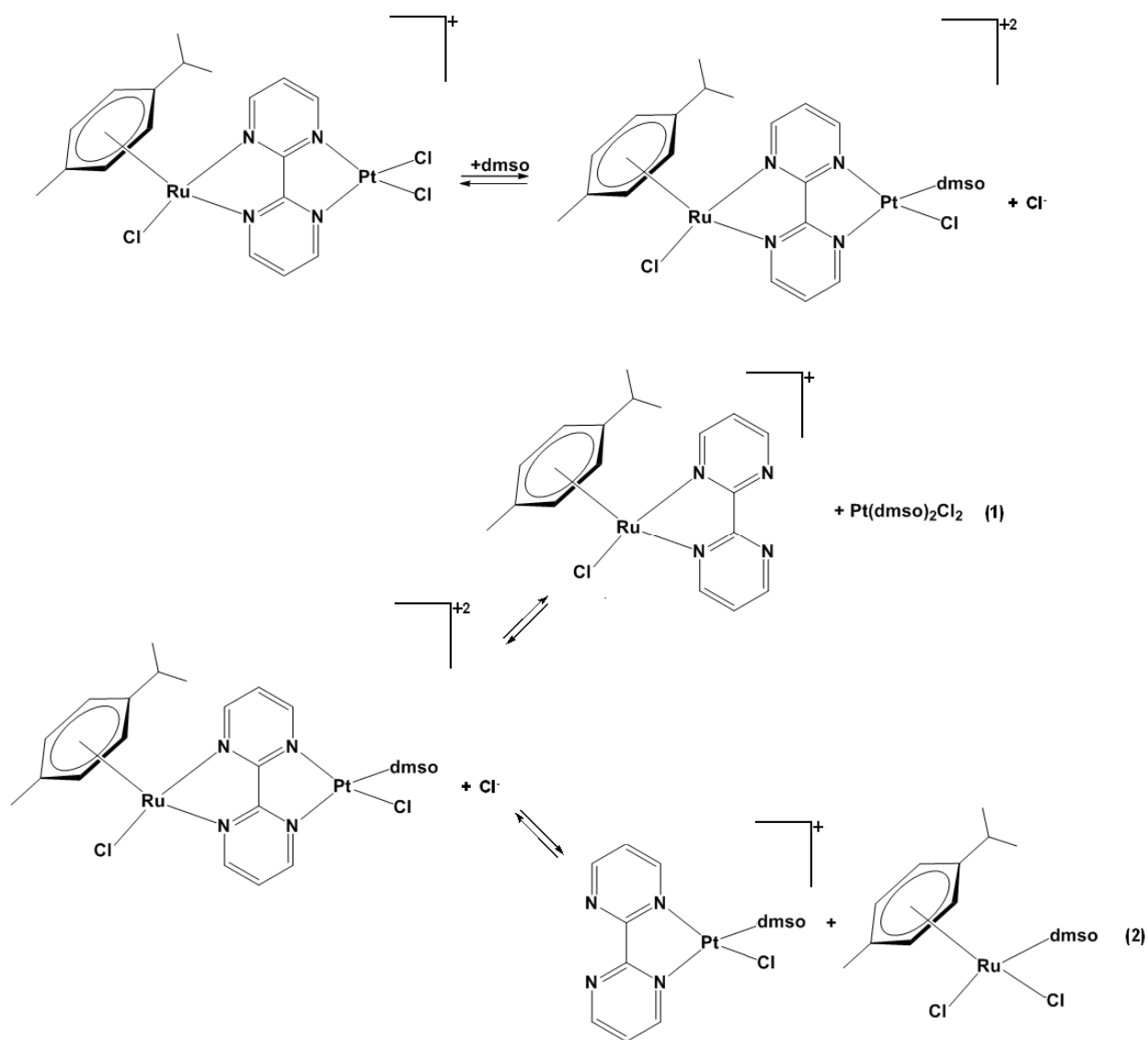
απόσπαση ενός πρωτονίου ( $H^+$ ), που δικαιολογεί άλλωστε και την εμφάνιση του φορτίου +1. Τέλος σε στα 473,0654 amu υπάρχει ένα σύμπλεγμα κορυφών που πιθανόν να οφείλεται στο μονοφορτιακό κατιονικό σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})Ru(\text{bpm})Cl]^+$ , έπειτα από υποκατάσταση του Cl με dmsο, καθώς το σύμπλεγμα αυτό μοιάζει με την ισοτοπική κατανομή του ρουθηνίου, αλλά η τιμή του δεν μπόρεσε να αποδοθεί με ακρίβεια.



**Εικόνα 3.52.** Απεικόνιση του φάσματος HR-ESI-MS του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})ClRu(\mu\text{-bpm})PtCl_2]PF_6$  και των αντίστοιχων θεωρητικών υπολογισμένων φασμάτων για τα κατιόντα που αποδίδονται, έπειτα από αντίδραση με dmsο, σε διαλύτη μεθανόλη στους 298 K.

Εν κατακλείδι, κατά την διαλυτοποίηση του ετεροπυρηνικού συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})ClRu(\mu\text{-bpm})PtCl_2]PF_6$ , σε dmsο λαμβάνουν χώρα δύο αντιδράσεις διάσπασης που φτάνουν σε κατάσταση ισορροπίας και φαίνονται στη παρακάτω εικόνα (Εικόνα 3.53.). Στην αρχή έχουμε την αντικατάσταση του Cl, του λευκοχρύσου, με dmsο και τη δημιουργία του ετεροπυρηνικού συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})ClRu(\mu\text{-bpm})Pt(\text{dmsο})Cl]^2+$ . Έπειτα, λαμβάνει χώρα απόσπαση του γεφυρωτικού υποκαταστάτη από το λευκόχρυσο και δημιουργία του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})Ru(\text{bpm})Cl]^+$  και πιθανόν του συμπλόκου  $[Pt(\text{dmsο})_2Cl_2]$  (αντίδραση 1), παρόμοια αντίδραση με εκείνη που μελετήσαμε πρόσφατα [156]. Επίσης σε μικρότερο ποσοστό πραγματοποιείται και η αντίδραση (2) κατά την οποία συμβαίνει απόσπαση του γεφυρωτικού υποκαταστάτη αλλά αυτή τη φορά από το ρουθίνιο. Έτσι σχηματίζεται η ένωση  $[Pt(\text{bpm})(\text{dmsο})Cl]^+$  και η ένωση  $[(\eta^6\text{-cym})Ru(\text{dmsο})Cl_2]$ . Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι η

αντικατάσταση του Cl με dmsο, στο σύμπλοκο (**23Pt**), γίνεται γρήγορα στην κλίμακα χρόνου του NMR με αποτέλεσμα να παρατηρούμε ένα σετ κορυφών και για τα δύο σύμπλοκα, τις κορυφές της ομάδας 1, αντί για δύο.



**Εικόνα 3.53.** Απεικόνιση των αντιδράσεων διάσπασης του συμπλόκου (**23Pt**), έπειτα από αντίδραση σε dmsο.

### 3.7.4. Μελέτη αλληλεπίδρασης του διμεταλλικού συμπλόκου $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]\text{Cl}$ με 9MeG.

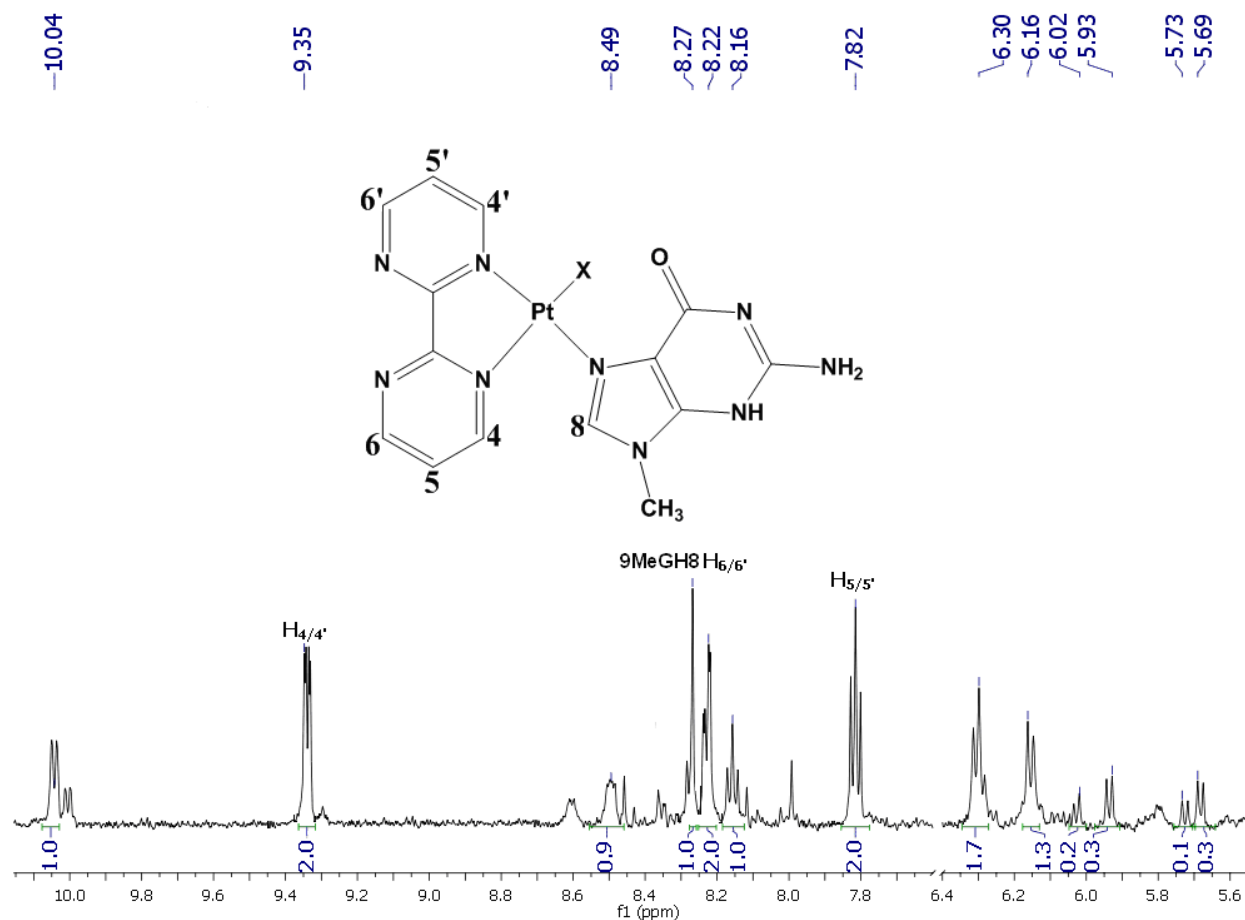
Καθώς το σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]\text{Cl}$  (**23Pt'**) εμφανίζει αξιοσημείωτα υψηλή κυτταροτοξικότητα (τα αποτελέσματα δεν είναι πλήρως διαθέσιμα καθώς τα πειράματα βρίσκονται σε εξέλιξη) αποφασίσαμε να μελετήσουμε τις αλληλεπιδράσεις του (**23Pt'**) με 9MeG. Η μελέτη της αντίδρασης του (**23Pt'**) με 9MeG έγινε με χρήση φασματοσκοπίας  $^1\text{H}$  NMR, σε διαλύτη  $\text{D}_2\text{O}$ , καθώς και με φασματοσκοπία HR-ESI-MS. Για το λόγο αυτό απαιτήθηκε η αλλαγή των ανιόντων  $\text{PF}_6^-$  σε  $\text{Cl}^-$  που πραγματοποιήθηκε με τον ίδιο τρόπο που περιγράφηκε στο υποκεφάλαιο 3.3.. Επίσης για λόγους σύγκρισης, έγινε η καταγραφή του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-arene})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]\text{Cl}$  σε  $\text{D}_2\text{O}$ , έπειτα από τρεις μέρες και κάτω υπό τις ίδιες συνθήκες και διαπιστώθηκε ότι το σύμπλοκο ήταν σταθερό (Εικόνα Π.54.).

Στη συνέχεια, στο παραπάνω διάλυμα προστέθηκε ένα ισοδύναμο της 9MeG, το μείγμα αφέθηκε να αντιδράσει για 48h και πραγματοποιήθηκε εκ νέου λήψη του φάσματος. Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR (Εικόνα 3.54.) παρατηρήθηκαν αρκετές αλλαγές σε σχέση με το αρχικό. Έτσι παρατηρήθηκε απουσία των κορυφών του συμπλόκου (**23Pt'**) καθώς και εμφάνιση νέων. Τα παραπάνω υποδεικνύουν τη διάσπαση του διμεταλλικού συμπλόκου και δημιουργία διαφόρων ενώσεων έπειτα από την αντίδραση του με την 9MeG. Επίσης από το φάσμα μπορεί να γίνει εύκολα αντιληπτό ότι ξεχωρίζουν τέσσερις κορυφές (δύο διπλές στα 9,35 και 8,22 ppm, μία απλή στα 8,27 ppm και μια τριπλή στα 7,82 ppm). Από την ολοκλήρωση αυτών των κορυφών βρέθηκε ότι οι δύο διπλές και μία τριπλή κορυφή περιέχουν τον ίδιο αριθμό πρωτονίων και διπλάσιο από αυτόν της απλής. Έτσι θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η απλή κορυφή αντιστοιχεί στο πρωτόνιο  $\text{H}_8$  της 9MeG, ενώ οι υπόλοιπες τρεις κορυφές οφείλονται στα πρωτόνια του χηλικού υποκαταστάτη brm. Είναι σημαντικό σε αυτό το σημείο να αναφερθεί ότι τόσο η 9MeG όσο και το brm είναι ενταγμένοι σε κάποιο μεταλλικό κέντρο καθώς η μεν κορυφή του  $\text{H}_8$  της ελεύθερης 9MeG βρίσκεται κάτω από 8,00 ppm (Εικόνα Π.55.) και οι δε κορυφές του ελεύθερου brm είναι δύο αντί για τρεις.

Ακόμα σε αξιοσημείωτο ποσοστό έχουμε την ύπαρξη διπλών κορυφών, ποικίλης αναλογίας, στην περιοχή 5,6-6,4 ppm. Οι κορυφές αυτές αντιστοιχούν σε αρωματικά πρωτόνια του p-κουμενίου και με βάση την ολοκλήρωσή τους μπορούμε να υποθέσουμε την ύπαρξη τουλάχιστον τριών συμπλόκων που το καθένα φέρει από ένα  $\eta^6$  ενταγμένο αρένιο. Ακόμα, σύμφωνα με την ολοκλήρωση αυτών των κορυφών, ο αριθμός των πρωτονίων τους δεν σχετίζεται με εκείνον των προαναφερθέντων ταινιών που σημαίνει ότι κορυφές αυτές δεν αντιστοιχούν σε πρωτόνια του ίδιου συμπλόκου.

Σύμφωνα με τις παραπάνω παρατηρήσεις και θεωρώντας ότι το αρένιο είναι ενταγμένο στο ρουθίνιο μπορούμε να εξαγάγουμε το συμπέρασμα ότι ένα από τα σύμπλοκα που

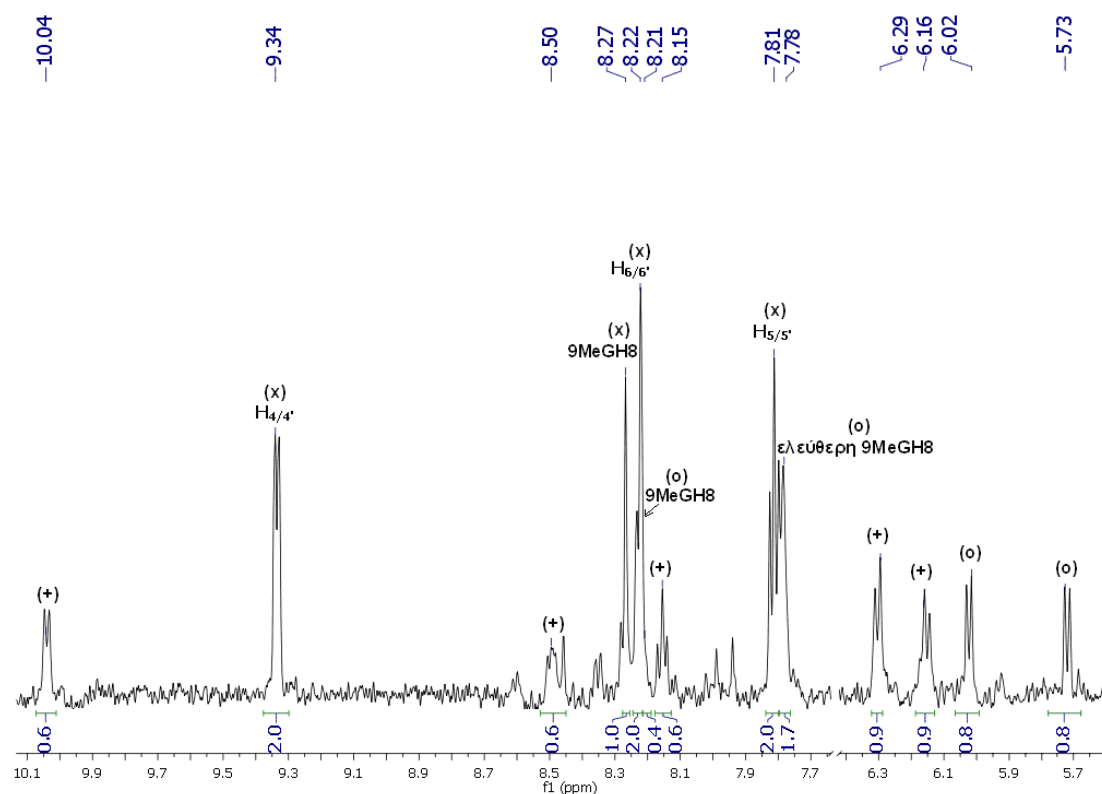
δημιουργείται είναι το  $[\text{Pt}(\text{brm})(9\text{MeG-N}_7)\text{Cl}]^+$  ή το  $[\text{Pt}(\text{brm})(9\text{MeG-N}_7)\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ , καθώς είναι πιθανό να υδρολύεται ο δεσμός Pt-Cl. Τέλος αξίζει να σημειώσουμε την εμφάνιση ταινιών στα 10,04 ppm (διπλή), στα 8,49 ppm (διπλή) και στα 8,16 ppm (τριπλή), οι οποίες λογικά αντιστοιχούν σε πρωτόνια ενταγμένου brm καθώς και την απουσία κάποιας κορυφής γύρω στα 7,8 ppm, που υποδεικνύει την απουσία ελεύθερης γουανίνης.



**Εικόνα 3.54.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ , έπειτα από προσθήκη ενός ισοδύναμου 9MeG σε διαλύτη  $\text{D}_2\text{O}$  στους 298 K. Σε πλαίσιο επισημαίνονται οι κορυφές του συμπλόκου  $[\text{Pt}(\text{brm})(9\text{MeG-N}_7)\text{X}]^{+n}$ , όπου X = Cl ή  $\text{H}_2\text{O}$  και n = +1 ή +2 αντίστοιχα.

Λόγω της αντίδρασης ολόκληρης της ποσότητας της 9MeG, προστέθηκε ένα ακόμα ισοδύναμό της, αφέθηκε να αντιδράσει για 48h και πραγματοποιήθηκε εκ νέου η λήψη του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR (Εικόνα 3.55.). Σε γενικές γραμμές οι διαφορές που παρατηρήθηκαν είναι μικρές, σε σύγκριση με το προηγούμενο φάσμα και έχουν να κάνουν κυρίως με αλλαγές στις αναλογίες των σχηματιζόμενων ενώσεων. Συγκεκριμένα, οι τέσσερις “επικρατούσες” κορυφές, ίδιες με αυτές του προηγούμενου φάσματος, βρέθηκαν τώρα σε λίγο μεγαλύτερο ποσοστό σε

σύγκριση πάντα με τις υπόλοιπες κορυφές. Ακόμα οι κορυφές στα 10,04 ppm, στα 8,49 ppm στα 8,16 ppm, στα 6,29 και στα 6,16 ppm (ομάδα 1) δείχνουν να μειώνονται, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί ότι τα πρωτόνια αυτά ίσως να ανήκουν και στο ίδιο σύμπλοκο. Επίσης τα πρωτόνια αυτά, λόγω της χημικής τους μετατόπισης, αντιστοιχούν σε πρωτόνια **ενταγμένης 2,2'** διπυριμιδίνης και **ενταγμένου** p-κουμενίου.

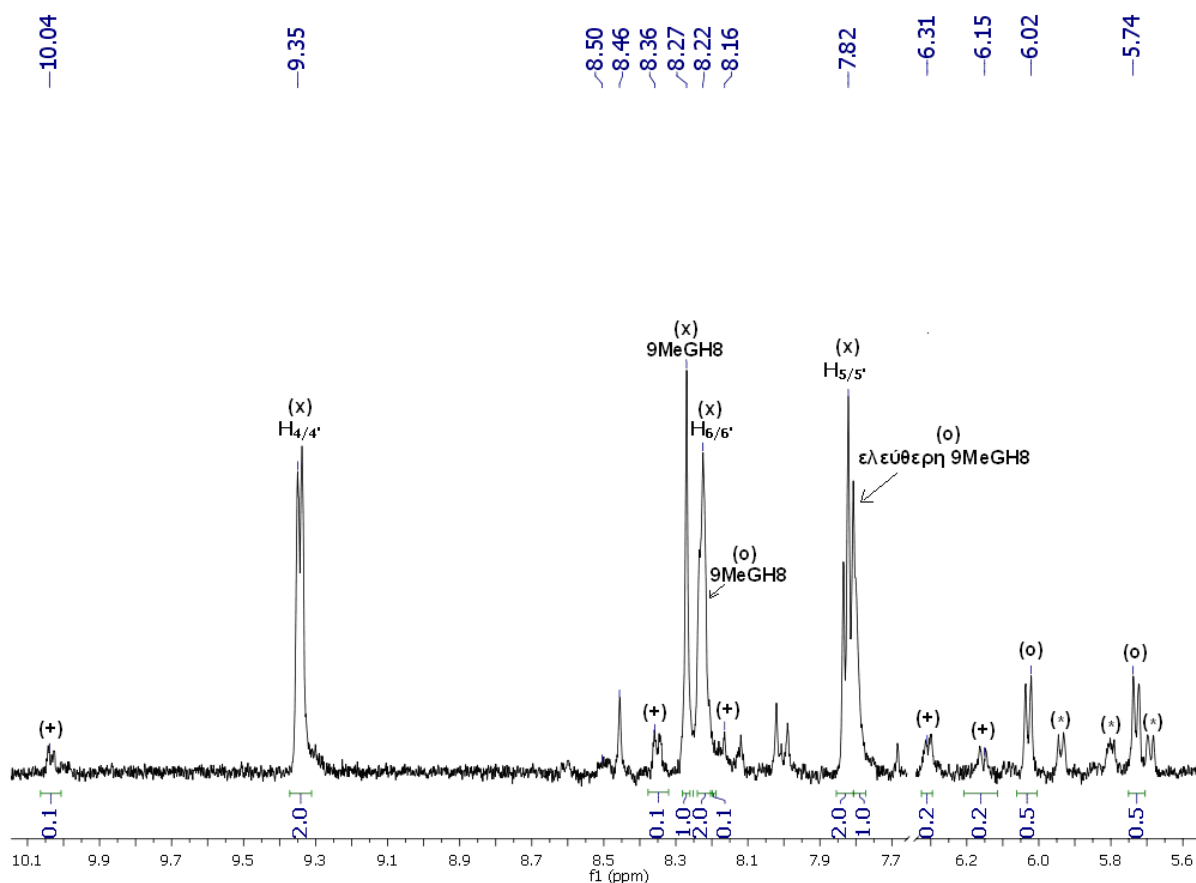


**Εικόνα 3.55.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ , έπειτα από προσθήκη δύο ισοδύναμων 9MeG σε διαλύτη σε διαλύτη  $\text{D}_2\text{O}$  στους 298 K. Με (x) συμβολίζονται οι κορυφές του συμπλόκου  $[\text{Pt}(\text{brm})(9\text{MeG-N}_7)\text{X}]^{n+}$  (όπου  $\text{X} = \text{Cl}$  ή  $\text{H}_2\text{O}$  και  $n = +1$  ή  $+2$  αντίστοιχα), με (+) οι κορυφές της ομάδας 1 και με (o) οι κορυφή της ελεύθερης 9-MeG καθώς και εκείνες του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(9\text{MeG-N}_7)\text{Y}_2]^{m+}$  (όπου  $\text{Y} = \text{Cl}$  ή  $\text{H}_2\text{O}$  και  $m = 0$  έως 2).

Επιπλέον αξίζει να αναφερθεί ότι στην περιοχή των αρωματικών πρωτονίων του p-κουμενίου (5,5-6,5 ppm), εκτός από τις προαναφερθείσες κορυφές (στα 6,29 και 6,16 ppm) υπάρχουν επιπλέον δύο σήματα συντονισμού, ένα στα 6,02 ppm και ένα στα 5,73 ppm. Τα σήματα αυτά οφείλονται επίσης σε πρωτόνια ενταγμένου αρενίου. Ακόμα παρατηρώντας καλύτερα το φάσμα προσέξαμε την ύπαρξη μιας ακόμα απλής κορυφής στα 8,21 ppm, η οποία οφείλεται στο  $\text{H}_8$  ενταγμένης 9MeG-N<sub>7</sub>. Η τιμή, κατά την ολοκλήρωση της κορυφής αυτής, βρέθηκε να είναι η μισή σε σχέση με εκείνη των διπλών κορυφών στα 6,02 και 5,73 ppm. Έτσι,

δεδομένου ότι η κάθε διπλή κορυφή αντιστοιχεί σε δύο πρωτόνια, μπορούμε να συμπεράνουμε την πιθανή ύπαρξη συμπλόκου της μορφής:  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(9\text{MeG-N}_7)\text{Y}_2]^{m+}$ , όπου  $\text{Y} = \text{Cl}$  ή  $\text{H}_2\text{O}$  και  $m = 0, 1, 2$ . Τέλος στα 7,78 ppm φαίνεται και η απλή κορυφή του  $\text{H}_8$  της ελεύθερης 9MeG, που μας υποδεικνύει ότι η ποσότητα που προσθέσαμε δεν αντέδρασε όλη στον χρόνο των 48h που πραγματοποιήθηκε η αντίδραση.

Μετά την πάροδο 10 ημερών το φάσμα καταγράφηκε εκ νέου και παρατηρήθηκαν διαφορές, οι οποίες σχετίζονται με τις αναλογίες των σχηματιζόμενων ενώσεων (Εικόνα 3.56.). Έτσι έχουμε: (i) ελάττωση της έντασης των κορυφών της ομάδας 1, που έδειξαν και προηγουμένως να μειώνεται η έντασή τους, (<8%), (ii) ελάττωση της ποσότητας της ελεύθερης 9MeG και (iii) αύξηση της έντασης των κορυφών που υπερίσχυαν και στο προηγούμενο φάσμα οι οποίες, εμφανίζονται σε μεγαλύτερο ακόμα ποσοστό (>72%).



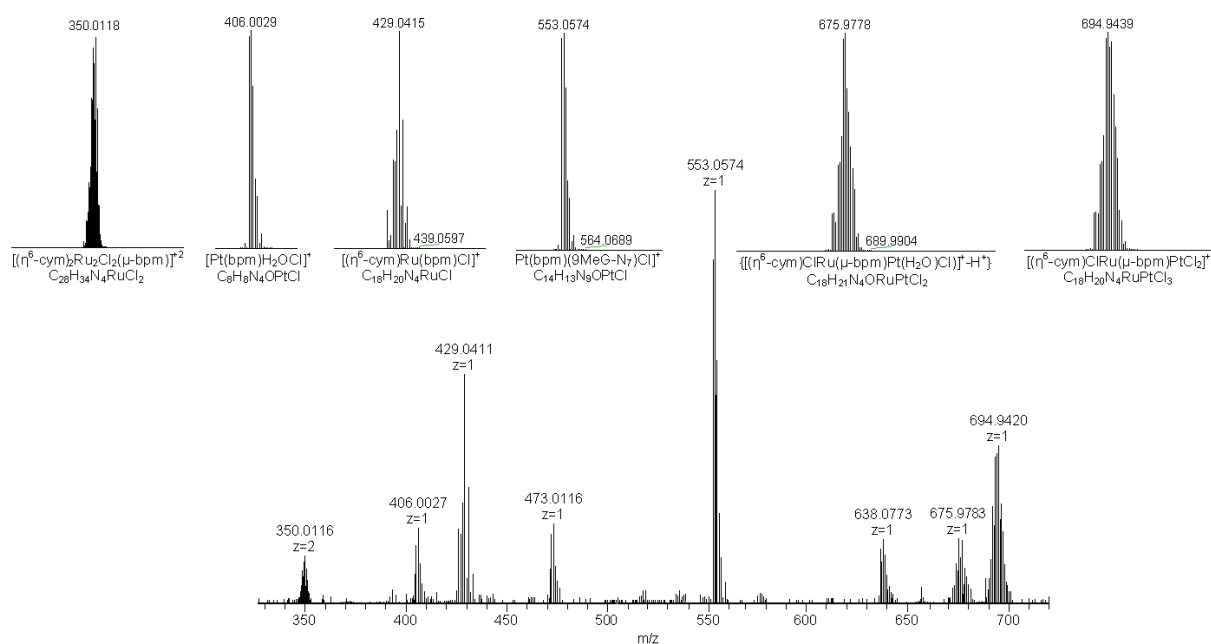
**Εικόνα 3.56.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ , έπειτα από προσθήκη δύο ισοδύναμων 9MeG σε διαλύτη σε διαλύτη  $\text{D}_2\text{O}$ , έπειτα από 10 μέρες στους 298 K. Με (x) συμβολίζονται οι κορυφές του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})(\text{brm})(9\text{MeG-N}_7)\text{X}]^{n+}$  (όπου  $\text{X} = \text{Cl}$  ή  $\text{H}_2\text{O}$  και  $n = +1$  ή  $+2$  αντίστοιχα), με (+) οι κορυφές της ομάδας 1, με (o) η κορυφή της ελεύθερης 9-MeG καθώς και

εκείνες του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{9MeG-N}_7)\text{Y}_2]^{m+}$  (όπου  $\text{Y} = \text{Cl}$  ή  $\text{H}_2\text{O}$  και  $m = 0-2$ ) και με (\*) οι καινούργιες κορυφές των αρωματικών πρωτονίων του *p*-κουμενίου.

Ακόμη, στην περιοχή των αρωματικών πρωτονίων του αρενίου έχουμε αφενός την εμφάνιση κάποιων καινούργιων σημάτων συντονισμού, μικρής έντασης και αφετέρου τη μείωση του ποσοστού των κορυφών στα 6,02 και 5,73 ppm. Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδεικνύουν τη πιθανή ένταξη κάποιου μέρους της 9MeG στο μεταλλικό κέντρο, που σχετίζεται είτε με τις κορυφές της ομάδας 1 είτε στο σύμπλοκο της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{9MeG-N}_7)\text{Y}_2]^{m+}$  με αποτέλεσμα τη δημιουργία συμπλόκου με τύπο:  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{9MeG-N}_7)_2\text{Z}]^i$ , όπου  $\text{Z} = \text{Cl}$  ή  $\text{H}_2\text{O}$  και  $i = 1$  ή 2 αντίστοιχα.

Για τον ακριβή προσδιορισμό των δημιουργημένων ενώσεων λήφθηκαν φάσματα HR-ESI-MS, σε  $\text{H}_2\text{O}$ . Η διαδικασία που ακολουθήθηκε είναι παρόμοια με αυτή της φασματοσκοπίας  $^1\text{H}$  NMR. Επειδή παρατηρήσαμε την πλήρη αντίδραση του (**23Pt'**) στην αναλογία 1:1, εδώ χρησιμοποιήθηκε μικρότερη αναλογία 9MeG (0,9 ισοδύναμα) ώστε να δούμε και το (**23Pt'**). Όντως, έπειτα από τη καταγραφή του φάσματος HR-ESI-MS παρατηρήθηκε σύμπλεγμα κορυφών σε  $m/z = 694,9427$ , το οποίο δεν είναι το κύριο του φάσματος και αντιστοιχεί στο ετεροπυρηνικό μονοφορτιακό κατιόν  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]^+$ , όπως άλλωστε έχει αναφερθεί και στη παραπάνω ενότητα (ενότητα 3.7.2.2.). Η ύπαρξη αυτής της κορυφής, σε συνδυασμό με την απουσία κορυφής που θα μπορούσε να αποδοθεί στην ελεύθερη 9MeG, υποδεικνύει ότι αντέδρασε όλη η ποσότητα που χρησιμοποιήθηκε. Επίσης παρατηρήθηκαν δύο ακόμα κορυφές σε  $m/z$ : 429,0411 και 350,0116, οι οποίες είχαν βρεθεί και στο φάσμα του ετεροπυρηνικού συμπλόκου (**23Pt**) (Εικόνα 3.50.) και πιθανόν να σχετίζονται μόνο με το αρχικό σύμπλοκο.

Πέρα από τις κορυφές αυτές στο φάσμα έχουμε την εμφάνιση και άλλων κορυφών, με κύρια κορυφή αυτή με λόγο  $m/z = 553,0574$  (Εικόνα 3.57.). Η ταινία αυτή οφείλεται στο μονοφορτιακό κατιόν  $[\text{Pt}(\text{brm})(\text{9MeG-N}_7)\text{Cl}]^+$ , καθώς τόσο η τιμή της όσο και η ισοτοπική κατανομή της συμφωνεί με το θεωρητικώς παραγόμενο φάσμα με μοριακό τύπο  $^{195}\text{PtC}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_9\text{OCl}$  ( $m/z = 553,0574$ ). Το κατιόν αυτό είχε ταυτοποιηθεί και στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του μείγματος της αντίδρασης. Επιπρόσθετα υπάρχει μία κορυφή με λόγο  $m/z = 675,9783$ , η οποία πιθανόν να οφείλεται στο κατιονικό σύμπλοκο  $\{[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]^+ - \text{H}^+\}$ . Ακόμα η κορυφή σε  $m/z = 406,0027$ , μπορεί να αποδοθεί στο σύμπλοκο  $[\text{Pt}(\text{brm})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]^+$ , καθώς ταιριάζει με το μοριακό τύπο  $^{195}\text{PtC}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{OCl}$ ,  $m/z = 406,0029$ .



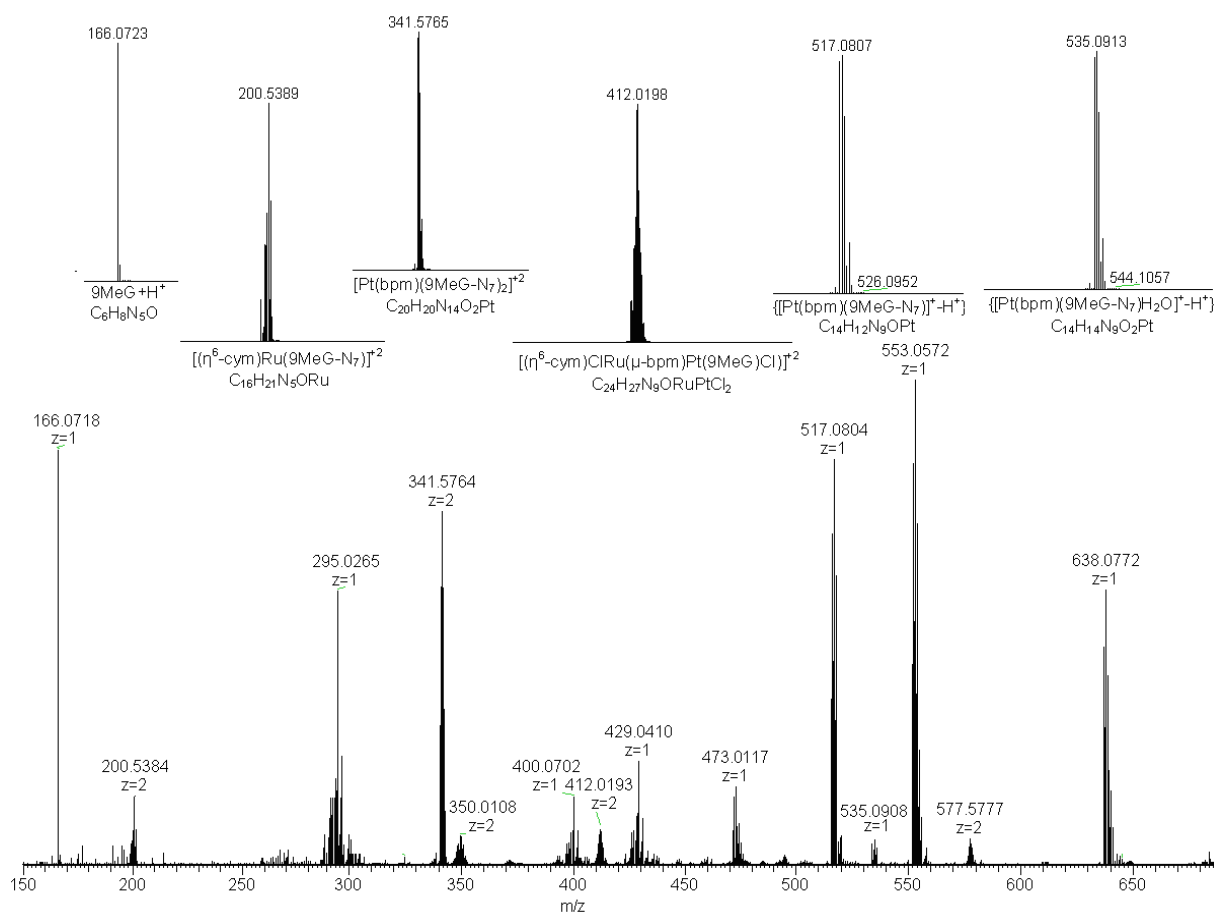
**Εικόνα 3.57.** Απεικόνιση του φάσματος HR-ESI-MS του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$  και των αντίστοιχων θεωρητικών υπολογισμένων φασμάτων για τα κατιόντα που αποδίδονται, έπειτα από προσθήκη 0,9 ισοδύναμων 9MeG σε διαλυτή  $\text{H}_2\text{O}$  στους 298 K.

Τέλος όσο αφορά τις κορυφές μικρής έντασης με λόγο  $m/z = 473,0116$  και  $638,0773$  ενώ δεν μπόρεσαν να αποδοθούν με ακρίβεια αξίζει να πούμε ότι πρόκειται για κατιονικά σύμπλοκα του λευκοχρύσου, με βάση την ισοτοπική κατανομή τους, που έχουν διαφορά μάλιστα 165 amu όσο και η μάζα της 9MeG. Με άλλα λόγια το σύμπλοκο της κορυφής σε  $m/z = 473,0116$  έχει προκύψει έπειτα από απόσπαση ενός μορίου 9MeG από το σύμπλοκό της σε  $m/z = 638,0773$ .

Έπειτα από προσθήκη ίδιας ποσότητας 9MeG (0,9 ισοδύναμα) και επώασης του δείγματος για 48 h, καταγράφηκε εκ νέου φάσμα HR-ESI-MS κάτω από τις ίδιες συνθήκες που ακολουθήθηκαν και παραπάνω (Εικόνα 3.58.). Σε γενικές γραμμές έχουμε την εμφάνιση τόσο κάποιων παλιών κορυφών όσο και αρκετών καινούργιων. Ως κύρια κορυφή του φάσματος παραμένει αυτή με λόγο  $m/z = 553,0572$ , που αντιστοιχεί στο σύμπλοκο  $[\text{Pt}(\text{bpm})(9\text{MeG-N}_7)\text{Cl}]^+$ . Σε σημαντικό βαθμό εμφανίζεται η κορυφή με λόγο  $m/z = 517,0804$ , η οποία οφείλεται στο σύμπλοκο  $\{[\text{Pt}(\text{bpm})(9\text{MeG-N}_7)]^+ \cdot \text{H}^+\}$  και συμφωνεί με το θεωρητικώς παραγόμενο ιόν με μοριακό τύπο  $^{195}\text{PtC}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_9\text{O}$  ( $m/z = 517,0807$ ). Το κατιόν αυτό πιθανόν να έχει προέλθει από το υδρολυμένο σύμπλοκο  $[\text{Pt}(\text{bpm})(9\text{MeG-N}_7)\text{H}_2\text{O}]^{+2}$  έπειτα από την απώλεια ενός μορίου νερού, σε αέρια φάση. Πράγματι, παρατηρώντας προσεκτικότερα το φάσμα βρέθηκε μία κορυφή (μικρής έντασης) με λόγο  $m/z = 535,0908$ , που συμπίπτει με το θεωρητικό διαφορτικό



κατιόν με μοριακό τύπο  $^{195}\text{PtC}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_9\text{O}_2$  και αντιστοιχεί στο σύμπλοκο  $\{[\text{Pt}(\text{bpm})(9\text{MeG-N}_7)\text{H}_2\text{O}]^+-\text{H}^+\}$ .



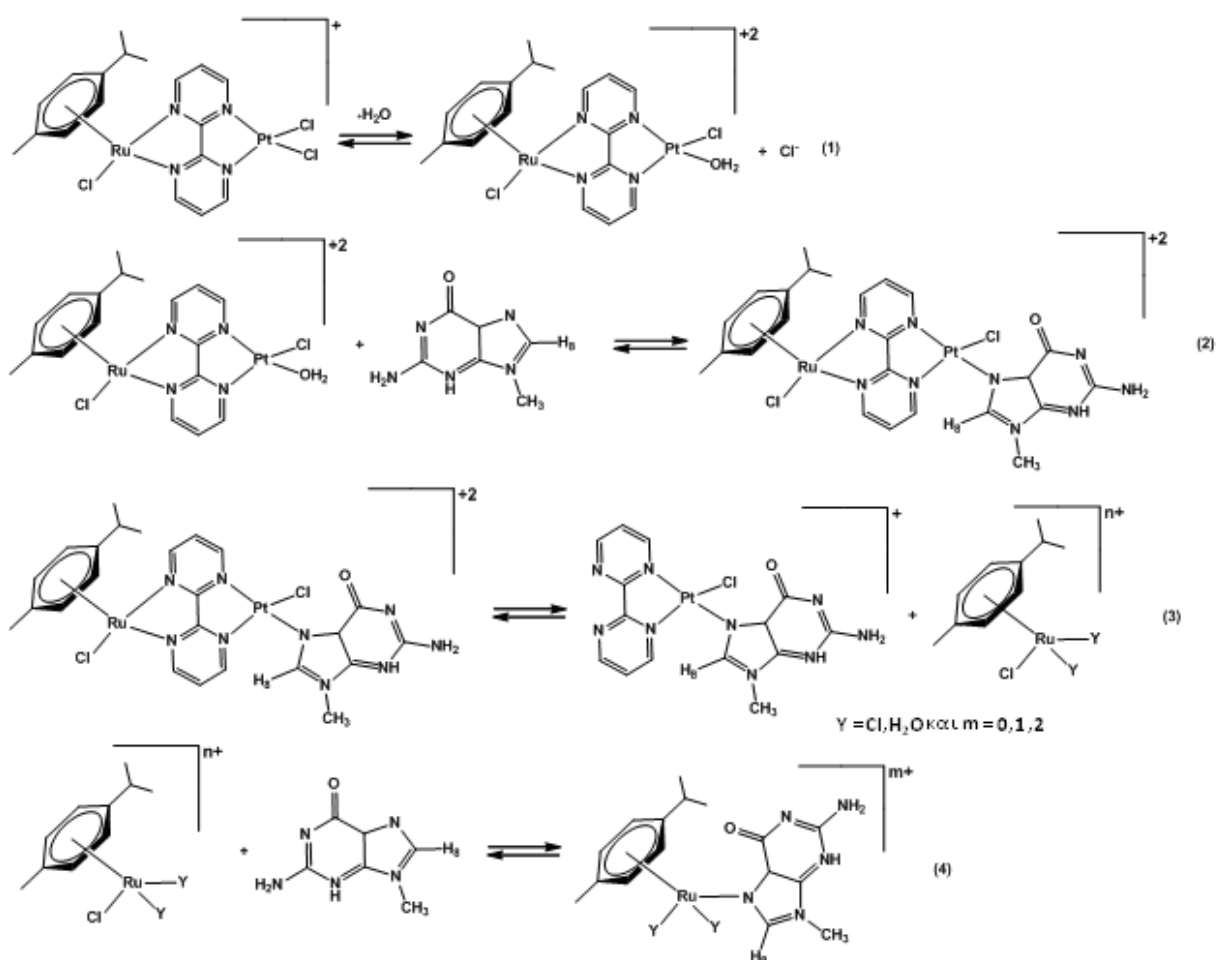
**Εικόνα 3.58.** Απεικόνιση του φάσματος HR-ESI-MS του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$  και των αντίστοιχων θεωρητικών υπολογισμένων φασμάτων για τα καινούργια κατιόντα που αποδίδονται, έπειτα από προσθήκη 1,8 ισοδυνάμων 9MeG σε διαλύτη  $\text{H}_2\text{O}$  στους 298 K.

Σε σύγκριση με το παραπάνω φάσμα (Εικόνα 3.57.) απουσιάζει η κορυφή του ετεροπυρηνικού συμπλόκου (**23Pt'**), που επιβεβαιώνει ότι η απουσία του στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR οφείλεται στην αντίδραση του με τη 9MeG. Αντίθετα, σε μικρότερο ποσοστό, εμφανίζονται οι κορυφές με λόγο  $m/z = 350,0108$  και  $429,0410$ . Οι κορυφές αυτές έχουν αποδοθεί στα σύμπλοκα  $[(\eta^6\text{-cym})_2\text{Ru}_2\text{Cl}_2(\mu\text{-bpm})]^{+2}$  και  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}]^+$  αντίστοιχα (Εικόνα 3.50.) και η παρουσία τους υποδηλώνει ότι δημιουργούνται κατά την διάσπαση του ετεροπυρηνικού συμπλόκου έπειτα από αντίδραση του τελευταίου με την 9MeG.

Οι καινούργιες κορυφές που εμφανίζονται στο φάσμα είναι αυτές σε  $m/z = 341,5764$ ,  $412,0193$  και  $200,5384$ . Η πρώτη αντιστοιχεί στο διφορτιακό κατιόν  $[\text{Pt}(\text{brm})(9\text{MeG-N}_7)_2]^{2+}$ , καθώς ταιριάζει σε τιμή και σε ισοτοπική κατανομή με το θεωρητικό ιόν με γενικό τύπο  $^{195}\text{PtC}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_{14}\text{O}_2$  ( $m/z = 341,5765$ ). Το κατιόν αυτό προφανώς έχει προέλθει από την ένταξη ενός ακόμη μορίου γουανίνης στο σύμπλοκο  $[\text{Pt}(\text{brm})(9\text{MeG-N}_7)\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ . Η δεύτερη κορυφή αποδόθηκε στο ετεροπυρηνικό σύμπλοκο  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{Pt}(9\text{MeG})\text{Cl}]^{2+}$  και η ύπαρξή του είναι σημαντική καθώς υποδεικνύει τον πιθανό τρόπο με τον οποίο γίνεται η αλληλεπίδραση του (**23Pt'**) με την 9-MeG. Συγκεκριμένα μπορούμε να αναφέρουμε ότι πρώτα δημιουργείται το παραπάνω παράγωγο του (**23Pt'**) με την γουανίνη και έπειτα ακολουθεί η διάσπαση του. Σημαντική είναι και η παρουσία της κορυφής σε  $m/z = 200,5384$ , καθώς αποδόθηκε στο διφορτιακό κατιόν  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(9\text{MeG-N}_7)]^{2+}$  αφού βρέθηκε να ταιριάζει με το θεωρητικό κατιόν γενικού μοριακού τύπου  $^{102}\text{RuC}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$  ( $m/z=200,5389$ ). Το κατιόν αυτό έχει προέλθει από το σύμπλοκο της μορφής  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(9\text{MeG-N}_7)\text{Y}_2]^{m+}$ , όπου  $\text{Y} = \text{Cl}$  ή  $\text{H}_2\text{O}$  και  $m = 0, 1, 2$ , το οποίο είχαμε προβλέψει και με τη φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  NMR. Τέλος αξίζει να αναφερθεί η ύπαρξη ελεύθερης 9MeG ( $m/z=166,0718$ ), που δείχνει ότι η ποσότητα που προσθέσαμε δεν αντέδρασε όλη.

Συμπερασματικά κατά την αντίδραση του ετεροπυρηνικού συμπλόκου (**23Pt'**) με ένα ισοδύναμο 9MeG πραγματοποιείται διάσπαση του (**23Pt'**) και δημιουργία διαφόρων συμπλόκων. Το κύριο προϊόν της αντίδρασης είναι το σύμπλοκο  $[\text{Pt}(\text{brm})(9\text{MeG-N}_7)\text{Cl}]^+$ . Δεδομένου ότι το σύμπλοκο (**23Pt'**) είναι σταθερό στις συνθήκες του πειράματος, είναι προφανές ότι την διάσπαση του, την προκαλεί η ένταξη της 9MeG στον Pt. Επίσης ταυτόχρονα φαίνεται (να γίνονται και άλλες αντιδράσεις) να γίνεται επαναδιευθέτηση του (**23Pt'**) (σε πολύ μικρότερο βαθμό), με αποτέλεσμα είτε την δημιουργία του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{brm})\text{Cl}]^+$  είτε του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})_2\text{Ru}_2\text{Cl}_2(\mu\text{-brm})]^{+2}$ .

Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 3.59.) φαίνεται η πορεία της αντίδρασης διάσπασης του συμπλόκου (**23Pt'**), έπειτα από αντίδραση με την 9MeG, σε  $\text{H}_2\text{O}$ . Αρχικά, με βάση τα φάσματα HR-ESI-MS μπορούμε να πούμε ότι το πρώτο βήμα για την πραγματοποίηση της αντίδρασης είναι η υδρόλυση του (**23Pt'**) και συγκεκριμένα του δεσμού Pt-Cl, που φαίνεται να υδρολύεται πρώτος (αντίδραση 1). Έπειτα φαίνεται να πραγματοποιείται πρώτα η υποκατάσταση του νερού από ένα μόριο 9MeG (αντίδραση 2) και έπειτα η διάσπαση του (**23Pt'**) (αντίδραση 3). Επίσης κατά την προσθήκη ακόμα ενός ισοδύναμου, με βάση τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR και HR-ESI-MS, μπορούμε να υποθέσουμε τη δημιουργία διαφόρων συμπλόκων του ρουθηνίου με ρ-κουμένιο με ένα ή δύο μόρια 9MeG (αντίδραση 4).



**Εικόνα 3.59.** Απεικόνιση των αντιδράσεων διάσπασης του συμπλόκου (**23Pt'**), έπειτα από αντίδραση με την 9MeG, σε  $\text{H}_2\text{O}$ .

### Συμπερασματικά

- Τα πρώιμα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα διμεταλλικά σύμπλοκα που συνθέσαμε παρουσιάζουν αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα. Ακόμη δεν εμφανίζουν σταθερότητα στο DMSO, ακολουθώντας τις αντιδράσεις διάσπασης των ενώσεων του τύπου  $[\text{Pt}(\text{N}-\text{N}')\text{Cl}_2]$ , που πρόσφατα παρατηρήσαμε [156].
- Η κυτταροτοξική τους δραστηριότητα πιθανόν να οφείλεται σε μια σειρά από διαφορετικά σύμπλοκα που παρατηρήσαμε κατά την αντίδραση τους με την 9-MeG. Βέβαια η διάσπαση ξεκινά μετά την ένταξη της 9-MeG στο λευκόχρυσο, ενώ επιβεβαιώνεται η μη αντικατάσταση του Cl που είναι ενταγμένο στο ρουθίνιο όπως διαπιστώθηκε και στο πρώτο μέρος. Ταυτοποιήθηκαν διάφορα προϊόντα με 9-MeG, όπως το  $\text{Pt}(\text{brm})(9\text{MeG}-\text{N}_7)\text{Cl}]^+$  και το  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(9\text{MeG}-\text{N}_7)\text{Y}_2]^{m+}$  ( $Y = \text{Cl}$  ή  $\text{H}_2\text{O}$  και  $m = 0, 1, 2$ ), προϊόντα που εμπλέκονται στο μηχανισμό της αντικαρκινικής δράσης.



# ***Γενικά Συμπεράσματα***



Τα συμπεράσματα τα οποία θα μπορούσαν να εξαχθούν από την παρούσα ερευνητική εργασία είναι τα εξής:

- Οι νέες ενώσεις που συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν, υιοθετούν όλες τη γεωμετρία ριανο stool με χηλική ένταξη του υποκαταστάτη N-N', το αρένιο και το χλώριο στις εναπομένουσες τρεις θέσεις του μεταλλικού κέντρου.
- Τα σύμπλοκα αυτά έδειξαν να έχουν ισχυρή δραστικότητα για τις καρκινικές σειρές που δοκιμάστηκαν.
- Τα χλωριούχα άλατα των συμπλόκων που συνθέσαμε βρέθηκαν να μην υδρολύονται, λόγω υψηλής συγκέντρωσης ανιόντων Cl στο διάλυμα (20 mM). Έτσι ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης του γνωστού αντικαρκινικού συμπλόκου του Sadler, όπου η υδρόλυση είναι το πρώτο ουσιαστικό βήμα για να ενωθεί με τη γουανίνη (G) του DNA, φαίνεται να μην ισχυεί στην περίπτωση των παραπάνω ανάλογων συμπλόκων.
- Η κυτταροτοξικότητα τους πιθανόν να οφείλεται στην αλληλεπίδραση της διμίνης με το DNA, καθώς διαπιστώθηκε ισχυρή σύνδεση του συμπλόκου στην μικρή αύλακα της έλικας εξαμερούς ολιγονουκλεοτιδίου μέσω του χηλικού υποκαταστάτη.
- Η φύση του χηλικού υποκαταστάτη φαίνεται να επηρεάζει την υδρόλυση των συμπλόκων αυτών. Συγκεκριμένα όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος της αρωματικής διμίνης τόσο μικρότερη είναι η ταχύτητα υδρόλυσης του συμπλόκου.
- Λόγω της αντικαρκινικής δράσης κάποιων ανάλογων συμπλόκων της μορφής  $[\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{PF}_6$ , η οποία οφειλόταν στη σύνδεση τους στο DNA, μελετήθηκε η αντίδραση με 9-MeG και πιθανή επιπλέον αντικαρκινική δράση των συμπλόκων  $[\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{NO}_3$ , όπου  $\eta^6\text{-arene}$ : bz ή p-cym και N-N': rqn, rqx, rbqx, brm ή brg. Όλα τα σύμπλοκα βρέθηκαν να συνδέονται με το N7 της 9-MeG, πράγμα που σημαίνει ότι η κυτταροτοξικότητα τους πιθανόν να οφείλεται σε μικρό βαθμό και σε σύνδεση τους στο DNA.
- Κατά τη μέλετη της αλληλεπίδρασης των συμπλόκων αυτών με 9-MeG, βρέθηκε ότι ο δακτύλιος της πουρίνης είναι προσανατολισμένος κατά τέτοιο τρόπο ώστε το H<sub>8</sub> του ιμιδαζολίου να βρίσκεται πάνω από τον αρωματικό δακτύλιο του N-N'. Το γεγονός αυτό ερμηνεύει τόσο την μεγάλη προστασία του H<sub>8</sub> της 9MeG-N<sub>7</sub> όσο και την μετάτοπιση, σε χαμηλότερες τιμές ppm, της κορυφής του H<sub>8</sub> στα σύμπλοκα με rqn και rqx. Επίσης η η αποπροστασία του -NH1 της δεν οφείλεται σε αλληλεπιδράσεις των πρωτονίων των υποκαταστατών (N-N' ή  $\eta^6\text{-arene}$ ) με το 9-MeGO<sub>6</sub>, αλλά σχετίζεται, μάλλον με την αύξηση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του πουρινικού δακτυλίου λόγω της θέσης της 9MeG.

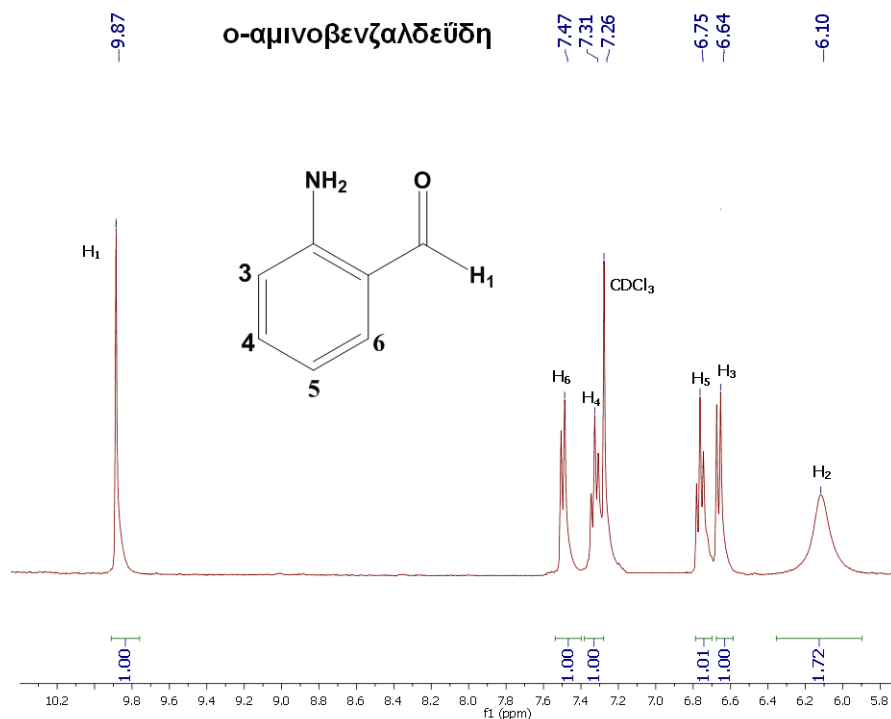
- Τα προκαταρκτικά πειράματα έδειξαν ότι τα διμεταλλικά σύμπλοκα που συνθέσαμε παρουσιάζουν αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα. Επίσης τα σύμπλοκα αυτά είναι ασταθή σε DMSO, ακολουθώντας τις αντιδράσεις διάσπασης των ενώσεων του τύπου  $[\text{Pt}(\text{N}-\text{N}')\text{Cl}_2]$ , που πρόσφατα έχουμε αναφέρει στη βιβλιογραφία [156].
- Η κυτταροτοξική τους δραστηριότητα πιθανόν να οφείλεται σε μια σειρά από διαφορετικά σύμπλοκα που παρατηρήσαμε κατά την αντίδραση τους με την 9-MeG. Βέβαια η διάσπαση ξεκινά μετά την ένταξη της 9-MeG στο λευκόχρυσο, ενώ επιβεβαιώνεται η μη αντικατάσταση του Cl που είναι ενταγμένο στο ρουθίνιο όπως διαπιστώθηκε και στο πρώτο μέρος. Ταυτοποιήθηκαν διάφορα προϊόντα με 9-MeG, όπως το  $\text{Pt}(\text{brm})(9\text{MeG}-\text{N}_7)\text{Cl}]^+$  και το  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(9\text{MeG}-\text{N}_7)\text{Y}_2]^{m+}$  ( $\text{Y} = \text{Cl}$  ή  $\text{H}_2\text{O}$  και  $m = 0, 1, 2$ ), προϊόντα που εμπλέκονται στο μηχανισμό της αντικαρκινικής δράσης.



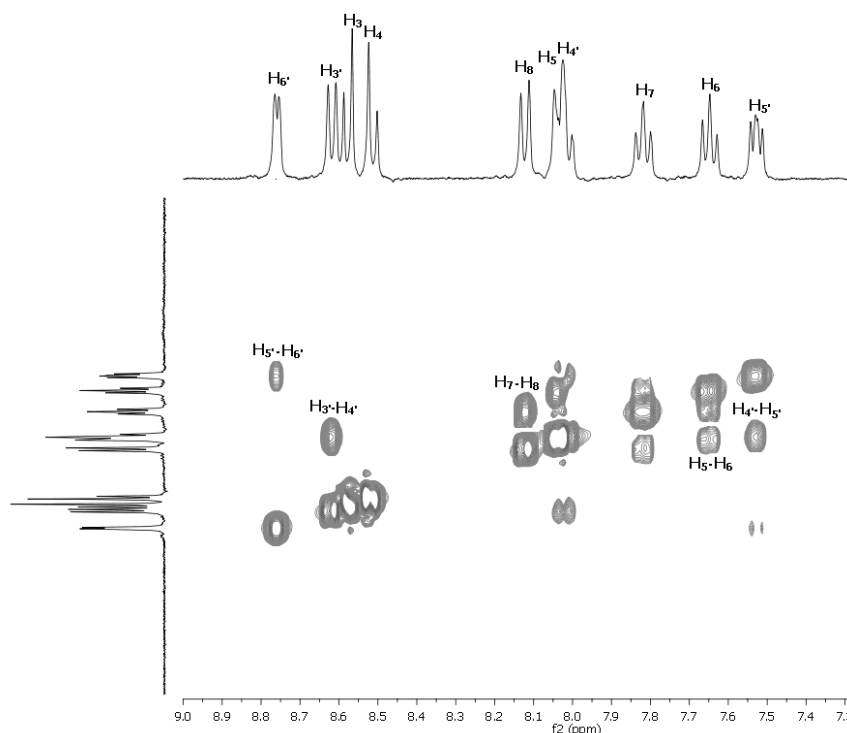


# ***Παράρτημα***

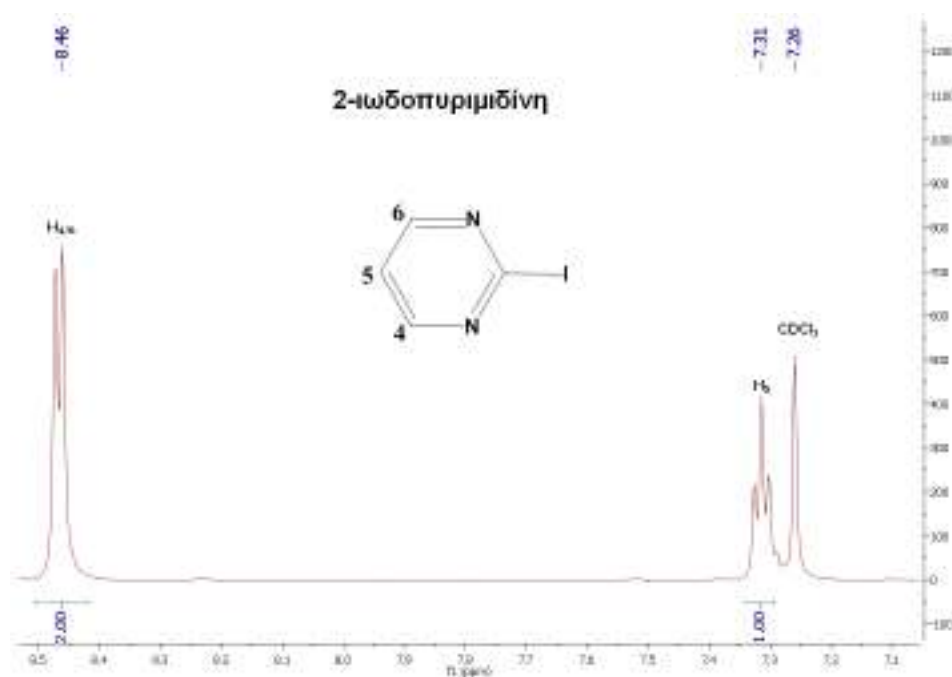




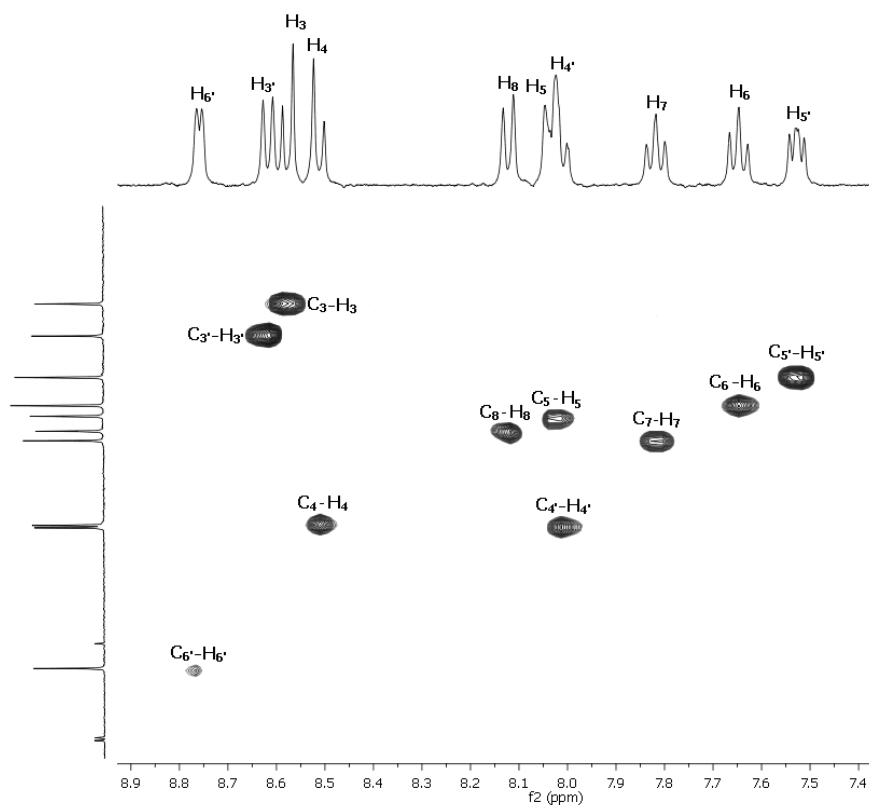
**Εικόνα Π.1.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR της ο-αμινοβενζαλδεΰδης, με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$  στους 298 K.



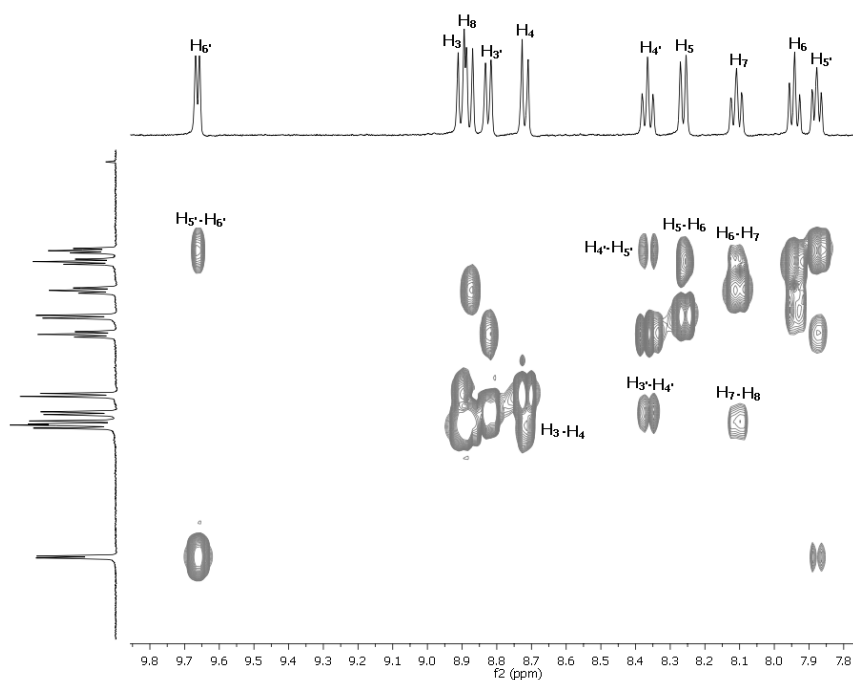
**Εικόνα Π.2.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος 2D COSY της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης, σε διαλύτη  $\text{DMSO}-d_6$  στους 298 K.



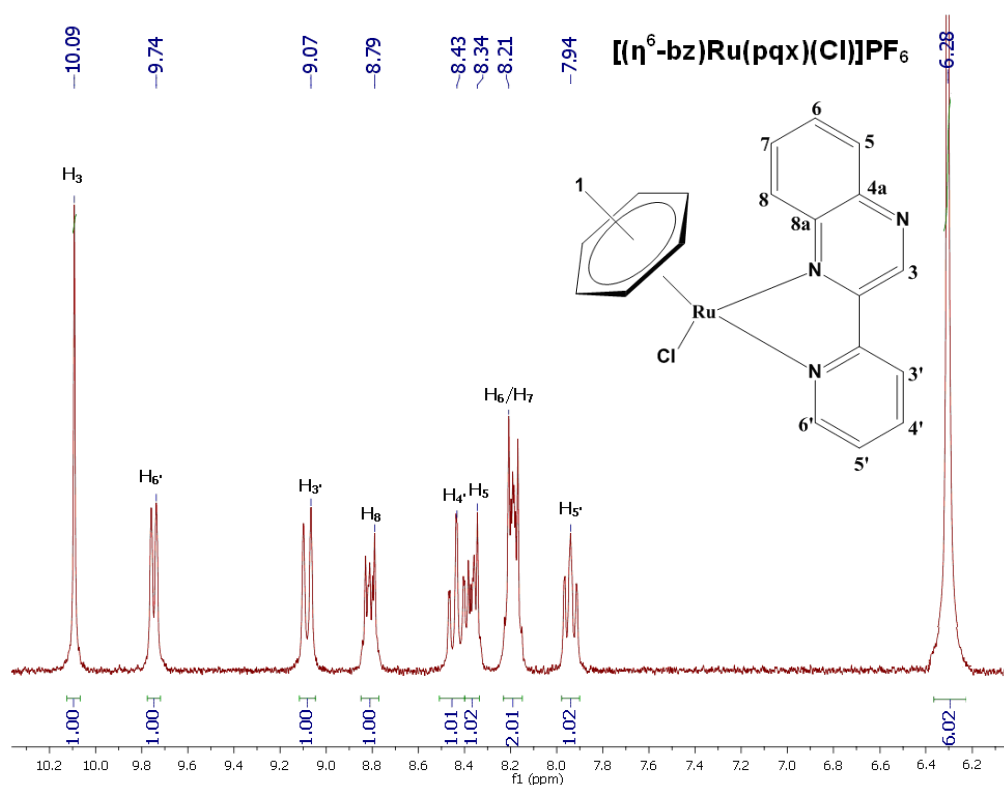
**Εικόνα Π.3.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR της 2-ιωδοπυριμιδίνης, με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$  στους 298 K.



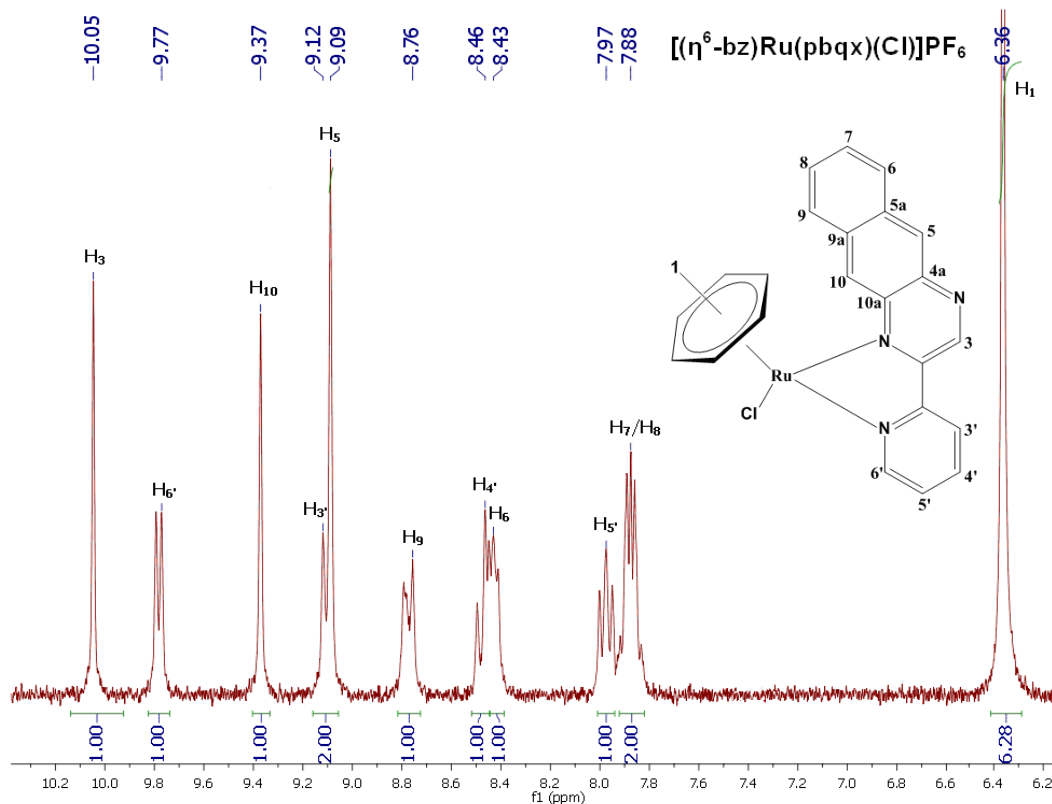
**Εικόνα Π.4.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος 2D HSQC της 2-(2'-πυριδυλο)κινολίνης, σε διαλύτη  $\text{DMSO}-d_6$  στους 298 K.



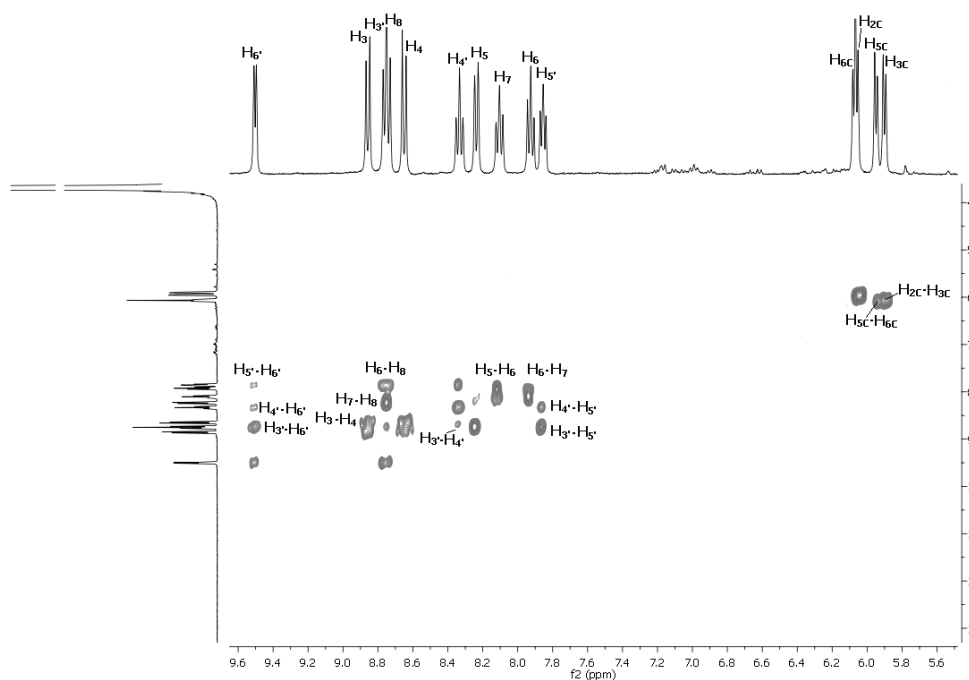
**Εικόνα Π.5.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος 2D COSY του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{pqx})(\text{Cl})]\text{PF}_6$ , σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.



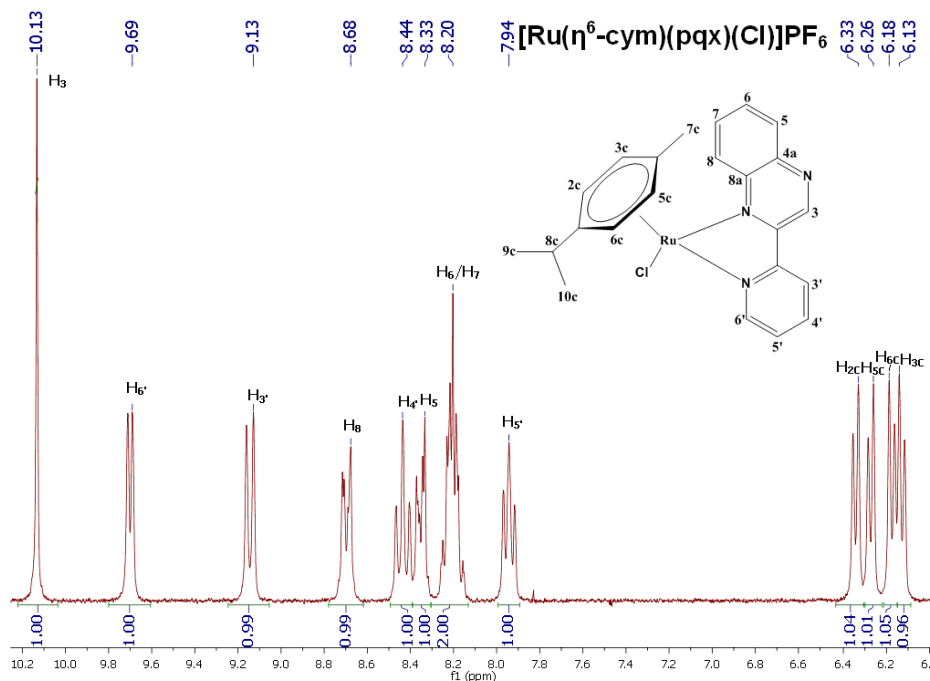
**Εικόνα Π.6.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{pqx})(\text{Cl})]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.



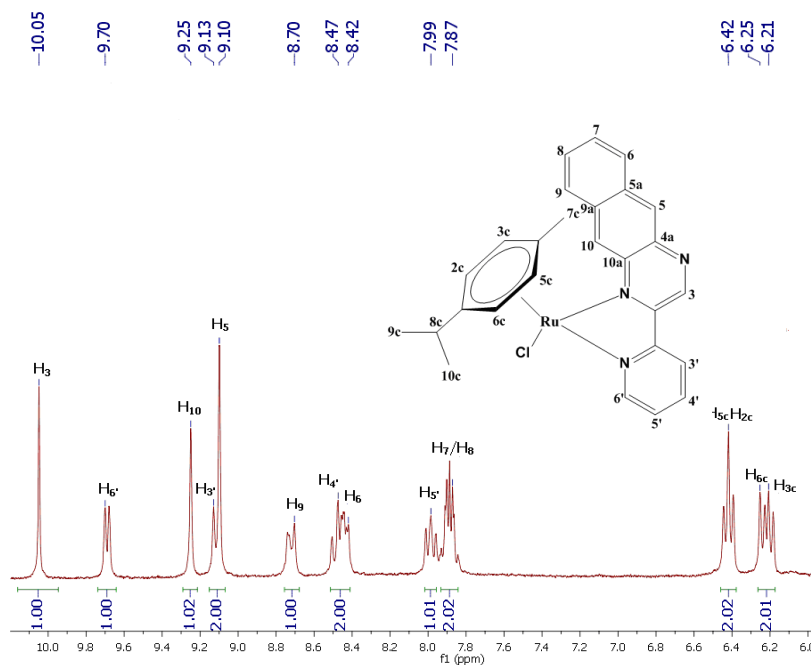
**Εικόνα Π.7.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{pbqx})(\text{Cl})]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.



**Εικόνα Π.8.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος 2D TOCSY του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pqh})(\text{Cl})]\text{PF}_6$ , σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.

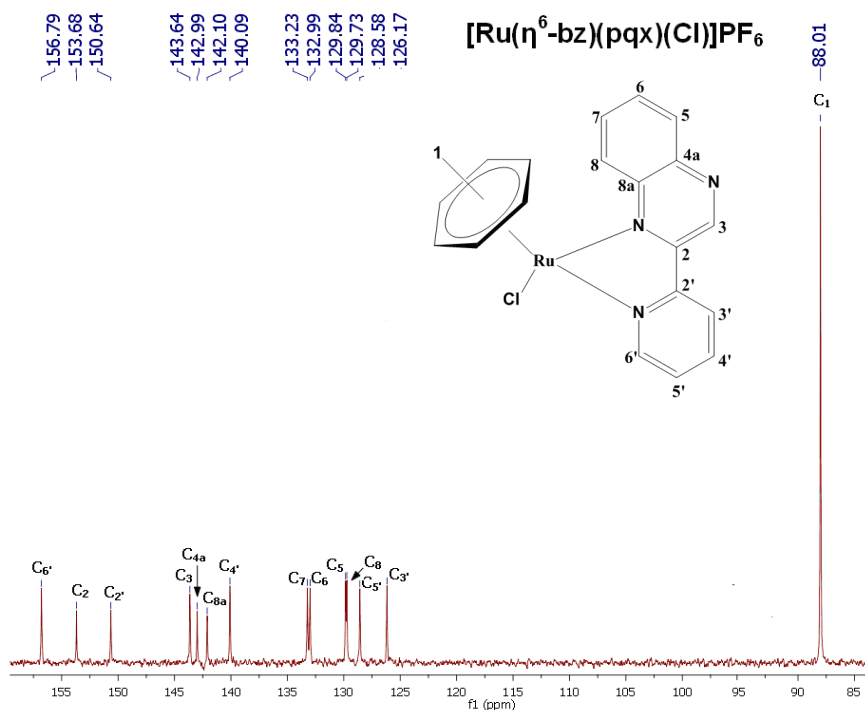


**Εικόνα Π.9.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\text{q}\chi)(\text{Cl})]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K.

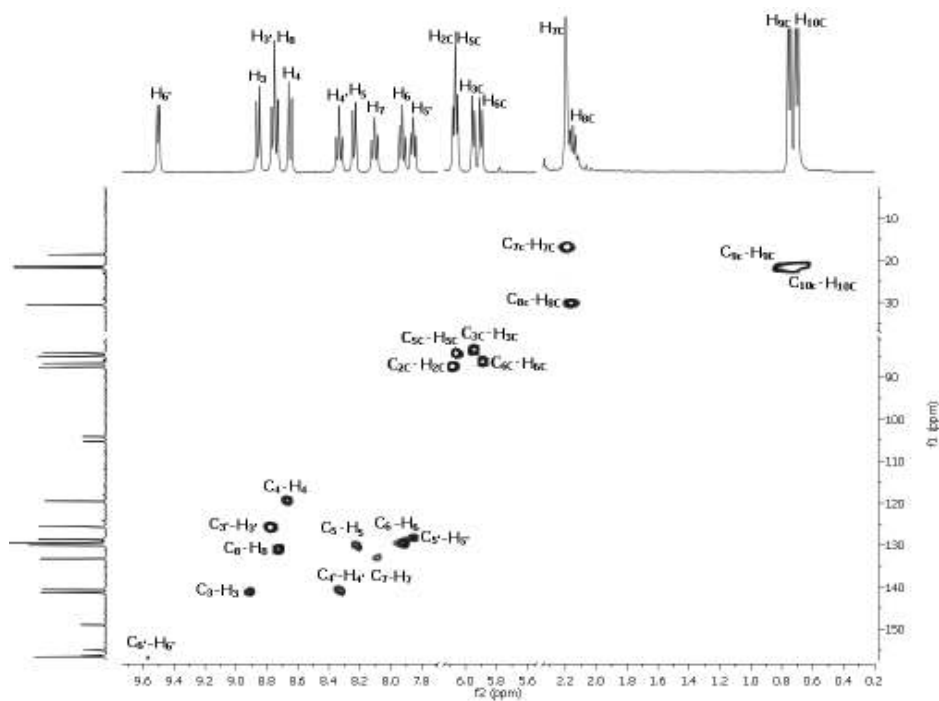


**Εικόνα Π.10.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\beta\text{q}\chi)(\text{Cl})]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K.

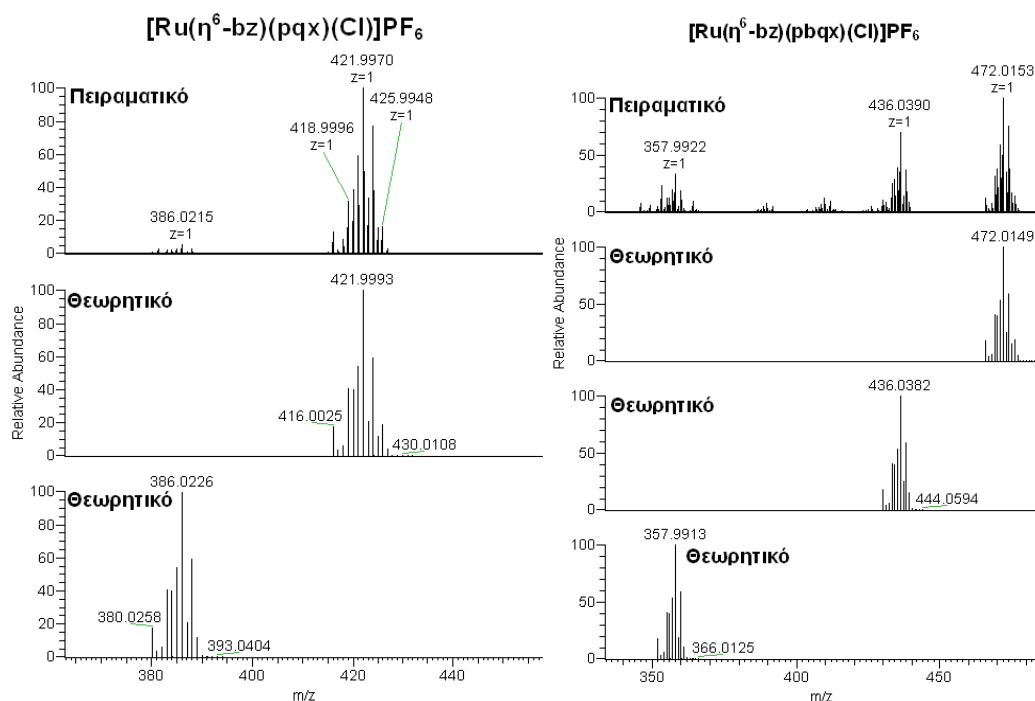




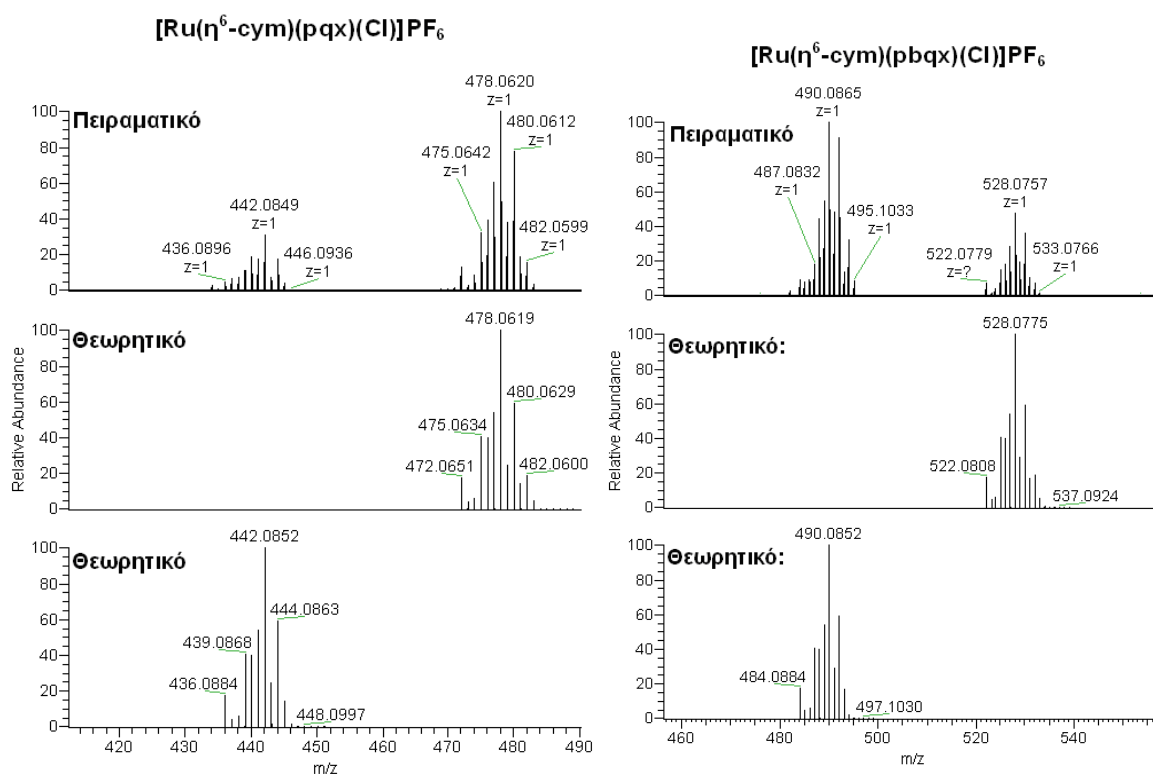
**Εικόνα Π.11.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^{13}\text{C}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{pqx})(\text{Cl})]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K.



**Εικόνα Π.12.** Απεικόνιση του φάσματος 2D HSQC του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pqx})(\text{Cl})]\text{PF}_6$ , με απόδοση των σημάτων, σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K.



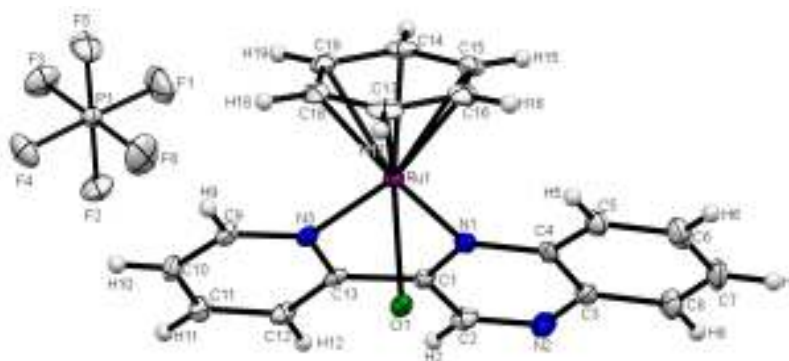
**Εικόνα Π.13.** Τα φάσματα ESI-MS των συμπλόκων  $[Ru(\eta^6\text{-bz})(pqx)Cl]PF_6$ ,  $[Ru(\eta^6\text{-bz})(pbqx)Cl]PF_6$  και τα αντίστοιχα θεωρητικώς υπολογισμένα φάσματα για τα κατιόντα που αποδίδονται.



**Εικόνα Π.14.** Τα φάσματα ESI-MS των συμπλόκων  $[Ru(\eta^6\text{-cym})(pqx)Cl]PF_6$ ,  $[Ru(\eta^6\text{-cym})(pbqx)Cl]PF_6$  και τα αντίστοιχα θεωρητικώς υπολογισμένα φάσματα για τα κατιόντα που αποδίδονται.

**Πίνακας Π.15.** Μήκη δεσμών (Å) και διάγραμμα ORTEP του συμπλόκου (2)

| Atom1 | Atom2 | Length    |
|-------|-------|-----------|
| Ru1   | Cl1   | 2.3937(6) |
| Ru1   | N1    | 2.112(2)  |
| Ru1   | N3    | 2.071(2)  |
| Ru1   | C14   | 2.204(2)  |
| Ru1   | C15   | 2.200(2)  |
| Ru1   | C16   | 2.221(2)  |
| Ru1   | C17   | 2.190(2)  |
| Ru1   | C18   | 2.195(2)  |
| Ru1   | C19   | 2.178(3)  |
| N1    | C1    | 1.331(3)  |
| N1    | C4    | 1.377(3)  |
| N2    | C2    | 1.306(3)  |
| N2    | C3    | 1.356(3)  |
| N3    | C9    | 1.347(3)  |
| N3    | C13   | 1.354(2)  |
| C1    | C2    | 1.420(2)  |
| C1    | C13   | 1.462(3)  |
| C2    | H2    | 0.930(2)  |
| C3    | C4    | 1.425(2)  |
| C3    | C8    | 1.412(4)  |
| C4    | C5    | 1.400(3)  |
| C5    | H5    | 0.930(2)  |
| C5    | C6    | 1.372(4)  |
| C6    | H6    | 0.930(2)  |
| C6    | C7    | 1.408(3)  |
| C7    | H7    | 0.930(3)  |
| C7    | C8    | 1.360(3)  |
| C8    | H8    | 0.930(2)  |
| C9    | H9    | 0.930(2)  |
| C9    | C10   | 1.373(3)  |
| C10   | H10   | 0.930(3)  |
| C10   | C11   | 1.385(3)  |
| C11   | H11   | 0.930(2)  |
| C11   | C12   | 1.383(4)  |
| C12   | H12   | 0.930(2)  |
| C12   | C13   | 1.385(3)  |
| C14   | H14   | 0.930(3)  |
| C14   | C15   | 1.412(4)  |
| C14   | C19   | 1.407(4)  |
| C15   | H15   | 0.930(3)  |
| C15   | C16   | 1.399(4)  |
| C16   | H16   | 0.930(3)  |
| C16   | C17   | 1.409(4)  |
| C17   | H17   | 0.930(3)  |
| C17   | C18   | 1.403(4)  |
| C18   | H18   | 0.930(3)  |
| C18   | C19   | 1.410(4)  |
| C19   | H19   | 0.930(3)  |
| P1    | F1    | 1.586(2)  |
| P1    | F2    | 1.602(1)  |
| P1    | F3    | 1.583(2)  |
| P1    | F4    | 1.596(2)  |
| P1    | F5    | 1.592(1)  |
| P1    | F6    | 1.594(1)  |

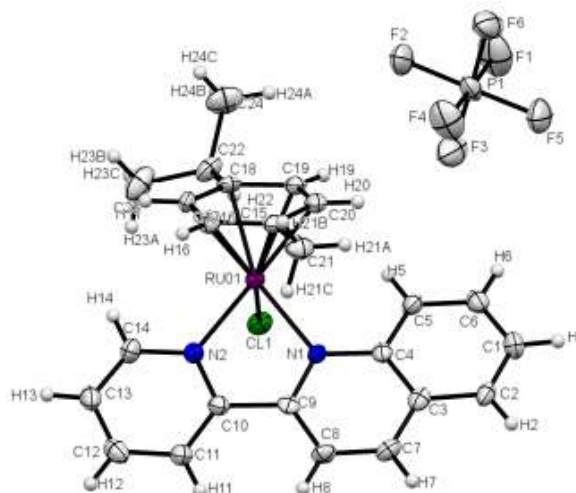


**Πίνακας Π.16. Γωνίες (°) του συμπλόκου (2).**

| Atom1 | Atom2 | Atom3 | Angle     | Atom1 | Atom2 | Atom3 | Angle    | Atom1 | Atom2 | Atom3 | Angle    |
|-------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|----------|
| C11   | Ru1   | N1    | 83.96(5)  | H5    | C5    | C6    | 119.8(3) | Ru1   | C19   | H19   | 128.8(2) |
| C11   | Ru1   | N3    | 87.07(5)  | C5    | C6    | H6    | 119.7(3) | C14   | C19   | C18   | 121.2(2) |
| C11   | Ru1   | C14   | 167.04(7) | C5    | C6    | C7    | 120.6(2) | C14   | C19   | H19   | 119.4(2) |
| C11   | Ru1   | C15   | 131.15(7) | H6    | C6    | C7    | 119.7(3) | C18   | C19   | H19   | 119.4(2) |
| C11   | Ru1   | C16   | 99.93(7)  | C6    | C7    | H7    | 119.9(3) | F1    | P1    | F2    | 89.9(1)  |
| C11   | Ru1   | C17   | 89.35(7)  | C6    | C7    | C8    | 120.3(2) | F1    | P1    | F3    | 91.1(1)  |
| C11   | Ru1   | C18   | 107.43(7) | H7    | C7    | C8    | 119.8(3) | F1    | P1    | F4    | 178.7(1) |
| C11   | Ru1   | C19   | 142.84(7) | C3    | C8    | C7    | 120.5(2) | F1    | P1    | F5    | 90.6(1)  |
| N1    | Ru1   | N3    | 77.15(7)  | C3    | C8    | H8    | 119.8(2) | F1    | P1    | F6    | 89.3(1)  |
| N1    | Ru1   | C14   | 101.67(8) | C7    | C8    | H8    | 119.8(3) | F2    | P1    | F3    | 89.45(9) |
| N1    | Ru1   | C15   | 95.24(8)  | N3    | C9    | H9    | 119.0(2) | F2    | P1    | F4    | 89.38(9) |
| N1    | Ru1   | C16   | 114.59(8) | N3    | C9    | C10   | 122.0(2) | F2    | P1    | F5    | 179.5(1) |
| N1    | Ru1   | C17   | 149.19(8) | H9    | C9    | C10   | 119.0(2) | F2    | P1    | F6    | 89.65(9) |
| N1    | Ru1   | C18   | 168.23(8) | C9    | C10   | H10   | 120.4(2) | F3    | P1    | F4    | 89.93(9) |
| N1    | Ru1   | C19   | 130.62(8) | C9    | C10   | C11   | 119.1(2) | F3    | P1    | F5    | 90.58(9) |
| N3    | Ru1   | C14   | 105.50(8) | H10   | C10   | C11   | 120.4(3) | F3    | P1    | F6    | 179.0(1) |
| N3    | Ru1   | C15   | 140.54(8) | C10   | C11   | H11   | 120.4(3) | F4    | P1    | F5    | 90.12(9) |
| N3    | Ru1   | C16   | 166.73(8) | C10   | C11   | C12   | 119.3(2) | F4    | P1    | F6    | 89.70(9) |
| N3    | Ru1   | C17   | 132.63(8) | H11   | C11   | C12   | 120.3(2) |       |       |       |          |
| N3    | Ru1   | C18   | 100.04(8) | C11   | C12   | H12   | 120.5(2) |       |       |       |          |
| N3    | Ru1   | C19   | 88.34(8)  | C11   | C12   | C13   | 119.0(2) |       |       |       |          |
| C14   | Ru1   | C15   | 37.40(9)  | H12   | C12   | C13   | 120.5(2) |       |       |       |          |
| C14   | Ru1   | C16   | 67.13(9)  | N3    | C13   | C1    | 114.4(2) |       |       |       |          |
| C14   | Ru1   | C17   | 79.85(9)  | N3    | C13   | C12   | 121.5(2) |       |       |       |          |
| C14   | Ru1   | C18   | 67.83(9)  | C1    | C13   | C12   | 124.1(2) |       |       |       |          |
| C14   | Ru1   | C19   | 37.46(9)  | Ru1   | C14   | H14   | 130.4(2) |       |       |       |          |
| C15   | Ru1   | C16   | 36.89(9)  | Ru1   | C14   | C15   | 71.1(1)  |       |       |       |          |
| C15   | Ru1   | C17   | 67.07(9)  | Ru1   | C14   | C19   | 70.2(1)  |       |       |       |          |
| C15   | Ru1   | C18   | 79.60(9)  | H14   | C14   | C15   | 120.8(2) |       |       |       |          |
| C15   | Ru1   | C19   | 67.23(9)  | H14   | C14   | C19   | 120.7(2) |       |       |       |          |
| C16   | Ru1   | C17   | 37.26(9)  | C15   | C14   | C19   | 118.6(2) |       |       |       |          |
| C16   | Ru1   | C18   | 67.19(9)  | Ru1   | C15   | C14   | 71.5(1)  |       |       |       |          |
| C16   | Ru1   | C19   | 79.26(9)  | Ru1   | C15   | H15   | 129.1(2) |       |       |       |          |
| C17   | Ru1   | C18   | 37.31(9)  | Ru1   | C15   | C16   | 72.4(1)  |       |       |       |          |
| C17   | Ru1   | C19   | 67.41(9)  | C14   | C15   | H15   | 119.5(2) |       |       |       |          |
| C18   | Ru1   | C19   | 37.62(9)  | C14   | C15   | C16   | 121.0(2) |       |       |       |          |
| Ru1   | N1    | C1    | 115.1(1)  | H15   | C15   | C16   | 119.5(2) |       |       |       |          |
| Ru1   | N1    | C4    | 127.6(1)  | Ru1   | C16   | C15   | 70.8(1)  |       |       |       |          |
| C1    | N1    | C4    | 117.3(2)  | Ru1   | C16   | H16   | 131.6(2) |       |       |       |          |
| C2    | N2    | C3    | 116.3(2)  | Ru1   | C16   | C17   | 70.2(1)  |       |       |       |          |
| Ru1   | N3    | C9    | 124.4(1)  | C15   | C16   | H16   | 120.3(3) |       |       |       |          |
| Ru1   | N3    | C13   | 116.6(1)  | C15   | C16   | C17   | 119.5(2) |       |       |       |          |
| C9    | N3    | C13   | 119.0(2)  | H16   | C16   | C17   | 120.3(3) |       |       |       |          |
| N1    | C1    | C2    | 121.2(2)  | Ru1   | C17   | C16   | 72.5(1)  |       |       |       |          |
| N1    | C1    | C13   | 116.2(2)  | Ru1   | C17   | H17   | 128.5(2) |       |       |       |          |
| C2    | C1    | C13   | 122.6(2)  | Ru1   | C17   | C18   | 71.5(1)  |       |       |       |          |
| N2    | C2    | C1    | 123.2(2)  | C16   | C17   | H17   | 119.6(2) |       |       |       |          |
| N2    | C2    | H2    | 118.4(2)  | C16   | C17   | C18   | 120.7(2) |       |       |       |          |
| C1    | C2    | H2    | 118.4(2)  | H17   | C17   | C18   | 119.7(2) |       |       |       |          |
| N2    | C3    | C4    | 122.5(2)  | Ru1   | C18   | C17   | 71.2(1)  |       |       |       |          |
| N2    | C3    | C8    | 118.4(2)  | Ru1   | C18   | H18   | 130.3(2) |       |       |       |          |
| C4    | C3    | C8    | 119.1(2)  | Ru1   | C18   | C19   | 70.5(1)  |       |       |       |          |
| N1    | C4    | C3    | 119.2(2)  | C17   | C18   | H18   | 120.5(2) |       |       |       |          |
| N1    | C4    | C5    | 121.6(2)  | C17   | C18   | C19   | 119.0(2) |       |       |       |          |
| C3    | C4    | C5    | 119.2(2)  | H18   | C18   | C19   | 120.5(2) |       |       |       |          |
| C4    | C5    | H5    | 119.9(2)  | Ru1   | C19   | C14   | 72.3(1)  |       |       |       |          |
| C4    | C5    | C6    | 120.3(2)  | Ru1   | C19   | C18   | 71.9(1)  |       |       |       |          |

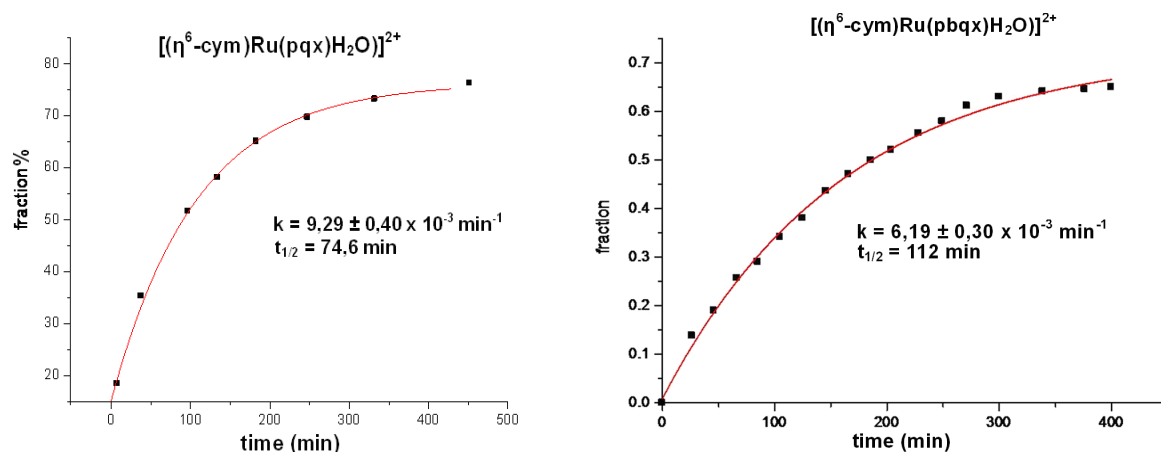
**Πίνακας Π.17.** Μήκη δεσμών (Å) και διάγραμμα ORTEP του συμπλόκου (6)

| Atom1 | Atom2 | Length   | Atom1 | Atom2 | Length   |
|-------|-------|----------|-------|-------|----------|
| Ru1   | Cl1   | 2.402(1) | C23   | H23B  | 0.961(2) |
| Ru1   | N1    | 2.105(4) | C23   | H23C  | 0.960(2) |
| Ru1   | N2    | 2.063(4) | C24   | H24A  | 0.960(2) |
| Ru1   | C15   | 2.197(5) | C24   | H24B  | 0.961(2) |
| Ru1   | C16   | 2.162(5) | C24   | H24C  | 0.959(2) |
| Ru1   | C17   | 2.186(5) | P1    | F1    | 1.572(4) |
| Ru1   | C18   | 2.220(4) | P1    | F2    | 1.600(3) |
| Ru1   | C19   | 2.207(4) | P1    | F3    | 1.593(4) |
| Ru1   | C20   | 2.197(5) | P1    | F4    | 1.580(4) |
| N1    | C4    | 1.377(6) | P1    | F5    | 1.588(4) |
| N1    | C9    | 1.343(6) | P1    | F6    | 1.625(4) |
| N2    | C10   | 1.357(6) |       |       |          |
| N2    | C14   | 1.345(7) |       |       |          |
| C1    | H1    | 0.930(2) |       |       |          |
| C1    | C2    | 1.362(7) |       |       |          |
| C1    | C6    | 1.401(7) |       |       |          |
| C2    | H2    | 0.930(2) |       |       |          |
| C2    | C3    | 1.414(7) |       |       |          |
| C3    | C4    | 1.421(7) |       |       |          |
| C3    | C7    | 1.413(6) |       |       |          |
| C4    | C5    | 1.409(6) |       |       |          |
| C5    | H5    | 0.930(2) |       |       |          |
| C5    | C6    | 1.376(7) |       |       |          |
| C6    | H6    | 0.930(2) |       |       |          |
| C7    | H7    | 0.930(2) |       |       |          |
| C7    | C8    | 1.369(7) |       |       |          |
| C8    | H8    | 0.930(2) |       |       |          |
| C8    | C9    | 1.402(7) |       |       |          |
| C9    | C10   | 1.484(7) |       |       |          |
| C10   | C11   | 1.373(6) |       |       |          |
| C11   | H11   | 0.930(2) |       |       |          |
| C11   | C12   | 1.384(7) |       |       |          |
| C12   | H12   | 0.930(2) |       |       |          |
| C12   | C13   | 1.379(7) |       |       |          |
| C13   | H13   | 0.930(2) |       |       |          |
| C13   | C14   | 1.377(8) |       |       |          |
| C14   | H14   | 0.930(3) |       |       |          |
| C15   | C16   | 1.392(7) |       |       |          |
| C15   | C20   | 1.429(7) |       |       |          |
| C15   | C21   | 1.507(7) |       |       |          |
| C16   | H16   | 0.86(4)  |       |       |          |
| C16   | C17   | 1.424(7) |       |       |          |
| C17   | H17   | 0.90(1)  |       |       |          |
| C17   | C18   | 1.407(7) |       |       |          |
| C18   | H18   | 0.930(3) |       |       |          |
| C18   | C19   | 1.424(7) |       |       |          |
| C18   | C22   | 1.526(7) |       |       |          |
| C19   | H19   | 0.89(4)  |       |       |          |
| C19   | C20   | 1.387(7) |       |       |          |
| C20   | H20   | 0.90(5)  |       |       |          |
| C21   | H21A  | 0.959(2) |       |       |          |
| C21   | H21B  | 0.960(2) |       |       |          |
| C21   | H21C  | 0.960(2) |       |       |          |
| C22   | H22   | 0.981(2) |       |       |          |
| C22   | C23   | 1.517(9) |       |       |          |
| C22   | C24   | 1.524(8) |       |       |          |
| C23   | H23A  | 0.960(2) |       |       |          |

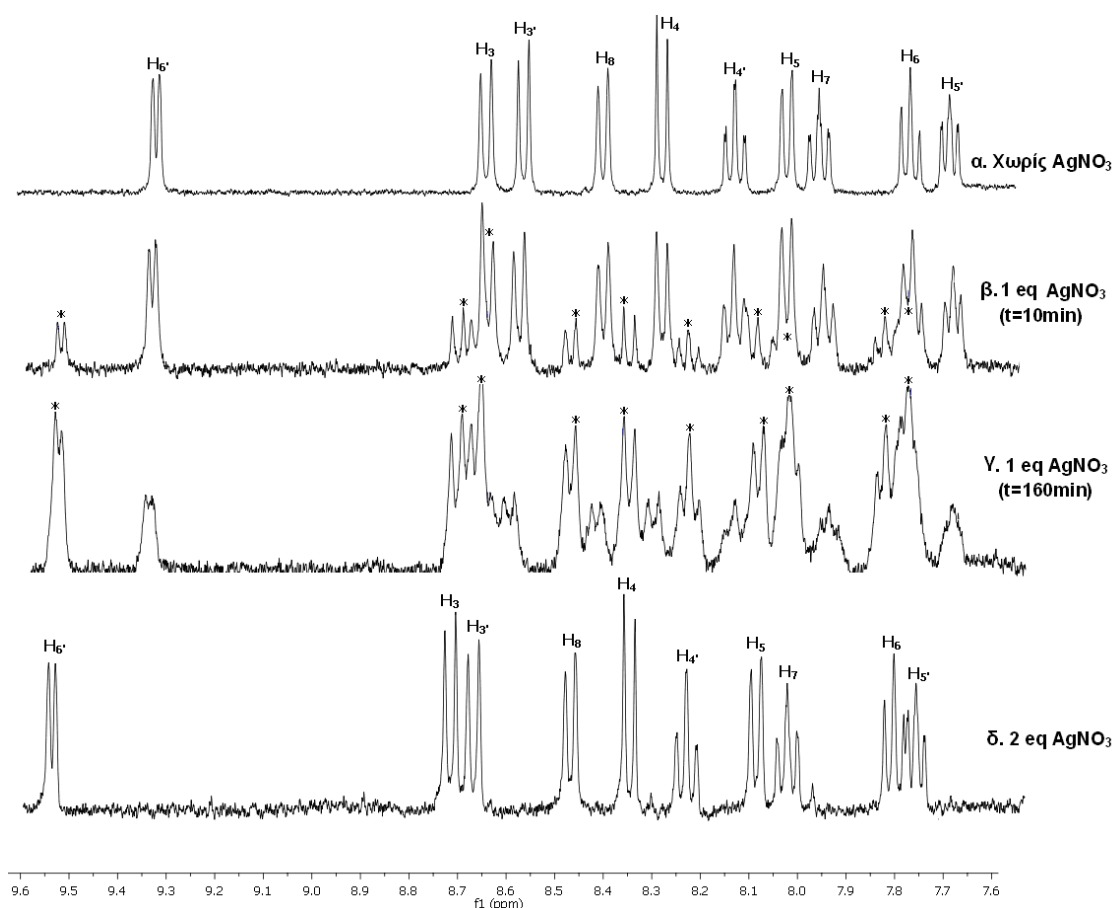


Πίνακας Π.18. Γωνίες (°) του συμπλόκου (6).

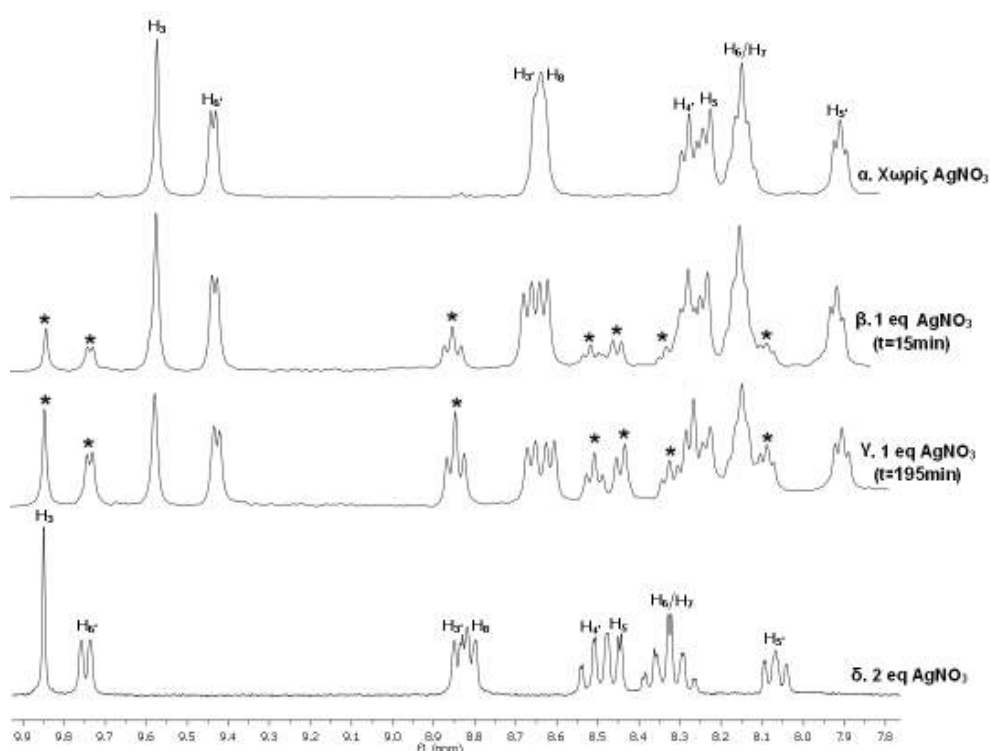
| Atom1 | Atom2 | Atom3 | Angle     | Atom1 | Atom2 | Atom3 | Angle    | Atom1 | Atom2 | Atom3 | Angle    |
|-------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|----------|
| C1    | Ru1   | N1    | 83.96(5)  | H5    | C5    | C6    | 119.8(3) | Ru1   | C19   | H19   | 128.8(2) |
| C1    | Ru1   | N3    | 87.07(5)  | C5    | C6    | H6    | 119.7(3) | C14   | C19   | C18   | 121.2(2) |
| C1    | Ru1   | C14   | 167.04(7) | C5    | C6    | C7    | 120.6(2) | C14   | C19   | H19   | 119.4(2) |
| C1    | Ru1   | C15   | 131.15(7) | H6    | C6    | C7    | 119.7(3) | C18   | C19   | H19   | 119.4(2) |
| C1    | Ru1   | C16   | 99.93(7)  | C6    | C7    | H7    | 119.9(3) | F1    | P1    | F2    | 89.9(1)  |
| C1    | Ru1   | C17   | 89.35(7)  | C6    | C7    | C8    | 120.3(2) | F1    | P1    | F3    | 91.1(1)  |
| C1    | Ru1   | C18   | 107.43(7) | H7    | C7    | C8    | 119.8(3) | F1    | P1    | F4    | 178.7(1) |
| C1    | Ru1   | C19   | 142.84(7) | C3    | C8    | C7    | 120.5(2) | F1    | P1    | F5    | 90.6(1)  |
| N1    | Ru1   | N3    | 77.15(7)  | C3    | C8    | H8    | 119.8(2) | F1    | P1    | F6    | 89.3(1)  |
| N1    | Ru1   | C14   | 101.67(8) | C7    | C8    | H8    | 119.8(3) | F2    | P1    | F3    | 89.45(9) |
| N1    | Ru1   | C15   | 95.24(8)  | N3    | C9    | H9    | 119.0(2) | F2    | P1    | F4    | 89.38(9) |
| N1    | Ru1   | C16   | 114.59(8) | N3    | C9    | C10   | 122.0(2) | F2    | P1    | F5    | 179.5(1) |
| N1    | Ru1   | C17   | 149.19(8) | H9    | C9    | C10   | 119.0(2) | F2    | P1    | F6    | 89.65(9) |
| N1    | Ru1   | C18   | 168.23(8) | C9    | C10   | H10   | 120.4(2) | F3    | P1    | F4    | 89.93(9) |
| N1    | Ru1   | C19   | 130.62(8) | C9    | C10   | C11   | 119.1(2) | F3    | P1    | F5    | 90.58(9) |
| N3    | Ru1   | C14   | 105.50(8) | H10   | C10   | C11   | 120.4(3) | F3    | P1    | F6    | 179.0(1) |
| N3    | Ru1   | C15   | 140.54(8) | C10   | C11   | H11   | 120.4(3) | F4    | P1    | F5    | 90.12(9) |
| N3    | Ru1   | C16   | 166.73(8) | C10   | C11   | C12   | 119.3(2) | F4    | P1    | F6    | 89.70(9) |
| N3    | Ru1   | C17   | 132.63(8) | H11   | C11   | C12   | 120.3(2) |       |       |       |          |
| N3    | Ru1   | C18   | 100.04(8) | C11   | C12   | H12   | 120.5(2) |       |       |       |          |
| N3    | Ru1   | C19   | 88.34(8)  | C11   | C12   | C13   | 119.0(2) |       |       |       |          |
| C14   | Ru1   | C15   | 37.40(9)  | H12   | C12   | C13   | 120.5(2) |       |       |       |          |
| C14   | Ru1   | C16   | 67.13(9)  | N3    | C13   | C1    | 114.4(2) |       |       |       |          |
| C14   | Ru1   | C17   | 79.85(9)  | N3    | C13   | C12   | 121.5(2) |       |       |       |          |
| C14   | Ru1   | C18   | 67.83(9)  | C1    | C13   | C12   | 124.1(2) |       |       |       |          |
| C14   | Ru1   | C19   | 37.46(9)  | Ru1   | C14   | H14   | 130.4(2) |       |       |       |          |
| C15   | Ru1   | C16   | 36.89(9)  | Ru1   | C14   | C15   | 71.1(1)  |       |       |       |          |
| C15   | Ru1   | C17   | 67.07(9)  | Ru1   | C14   | C19   | 70.2(1)  |       |       |       |          |
| C15   | Ru1   | C18   | 79.60(9)  | H14   | C14   | C15   | 120.8(2) |       |       |       |          |
| C15   | Ru1   | C19   | 67.23(9)  | H14   | C14   | C19   | 120.7(2) |       |       |       |          |
| C16   | Ru1   | C17   | 37.26(9)  | C15   | C14   | C19   | 118.6(2) |       |       |       |          |
| C16   | Ru1   | C18   | 67.19(9)  | Ru1   | C15   | C14   | 71.5(1)  |       |       |       |          |
| C16   | Ru1   | C19   | 79.26(9)  | Ru1   | C15   | H15   | 129.1(2) |       |       |       |          |
| C17   | Ru1   | C18   | 37.31(9)  | Ru1   | C15   | C16   | 72.4(1)  |       |       |       |          |
| C17   | Ru1   | C19   | 67.41(9)  | C14   | C15   | H15   | 119.5(2) |       |       |       |          |
| C18   | Ru1   | C19   | 37.62(9)  | C14   | C15   | C16   | 121.0(2) |       |       |       |          |
| Ru1   | N1    | C1    | 115.1(1)  | H15   | C15   | C16   | 119.5(2) |       |       |       |          |
| Ru1   | N1    | C4    | 127.6(1)  | Ru1   | C16   | C15   | 70.8(1)  |       |       |       |          |
| C1    | N1    | C4    | 117.3(2)  | Ru1   | C16   | H16   | 131.6(2) |       |       |       |          |
| C2    | N2    | C3    | 116.3(2)  | Ru1   | C16   | C17   | 70.2(1)  |       |       |       |          |
| Ru1   | N3    | C9    | 124.4(1)  | C15   | C16   | H16   | 120.3(3) |       |       |       |          |
| Ru1   | N3    | C13   | 116.6(1)  | C15   | C16   | C17   | 119.5(2) |       |       |       |          |
| C9    | N3    | C13   | 119.0(2)  | H16   | C16   | C17   | 120.3(3) |       |       |       |          |
| N1    | C1    | C2    | 121.2(2)  | Ru1   | C17   | C16   | 72.5(1)  |       |       |       |          |
| N1    | C1    | C13   | 116.2(2)  | Ru1   | C17   | H17   | 128.5(2) |       |       |       |          |
| C2    | C1    | C13   | 122.6(2)  | Ru1   | C17   | C18   | 71.5(1)  |       |       |       |          |
| N2    | C2    | C1    | 123.2(2)  | C16   | C17   | H17   | 119.6(2) |       |       |       |          |
| N2    | C2    | H2    | 118.4(2)  | C16   | C17   | C18   | 120.7(2) |       |       |       |          |
| C1    | C2    | H2    | 118.4(2)  | H17   | C17   | C18   | 119.7(2) |       |       |       |          |
| N2    | C3    | C4    | 122.5(2)  | Ru1   | C18   | C17   | 71.2(1)  |       |       |       |          |
| N2    | C3    | C8    | 118.4(2)  | Ru1   | C18   | H18   | 130.3(2) |       |       |       |          |
| C4    | C3    | C8    | 119.1(2)  | Ru1   | C18   | C19   | 70.5(1)  |       |       |       |          |
| N1    | C4    | C3    | 119.2(2)  | C17   | C18   | H18   | 120.5(2) |       |       |       |          |
| N1    | C4    | C5    | 121.6(2)  | C17   | C18   | C19   | 119.0(2) |       |       |       |          |
| C3    | C4    | C5    | 119.2(2)  | H18   | C18   | C19   | 120.5(2) |       |       |       |          |
| C4    | C5    | H5    | 119.9(2)  | Ru1   | C19   | C14   | 72.3(1)  |       |       |       |          |
| C4    | C5    | C6    | 120.3(2)  | Ru1   | C19   | C18   | 71.9(1)  |       |       |       |          |



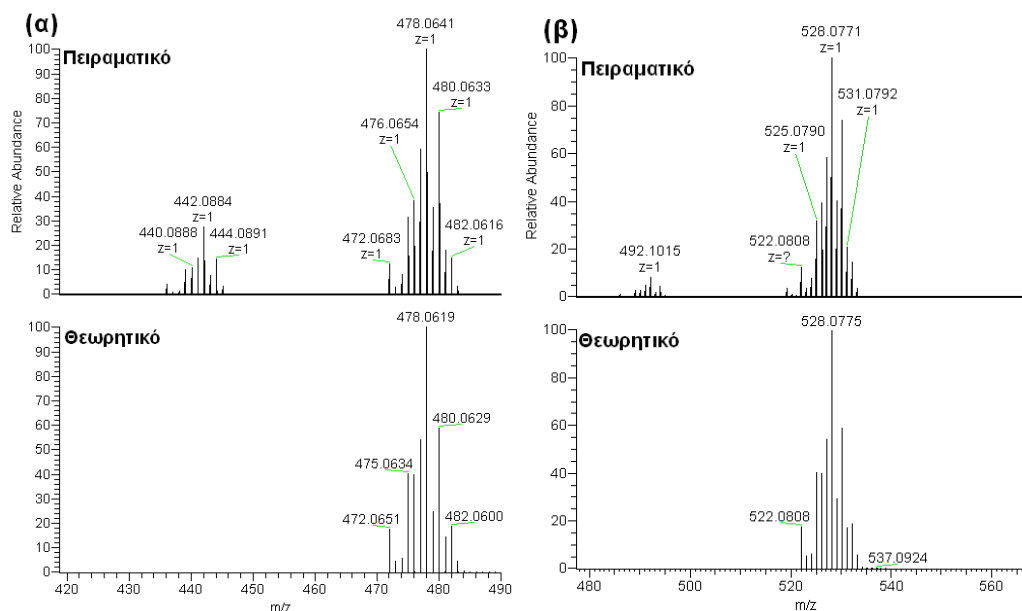
**Εικόνα Π.19.** Διάγραμμα των κλασμάτων  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(N\text{-}N)(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  συνάρτηση του χρόνου (min), όπου N-N: ραχ ή ρβαχ, κατά την υδρόλυση των συμπλόκων  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(N\text{-}N)\text{Cl}]^+$ , προσαρμοσμένο στην εξίσωση πρώτης τάξης:  $A=A^1-A^2e^{-kt}$ .



**Εικόνα Π.20.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR στους 298 K σε  $\text{D}_2\text{O}$  επιλεγμένων σταδίων της υδρόλυσης του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\alpha\eta)\text{Cl}]\text{Cl}$ . Ο αστερίσκος (\*) στα φάσματα (β) και (γ) υποδηλώνει το υδρολυμένο προϊόν.

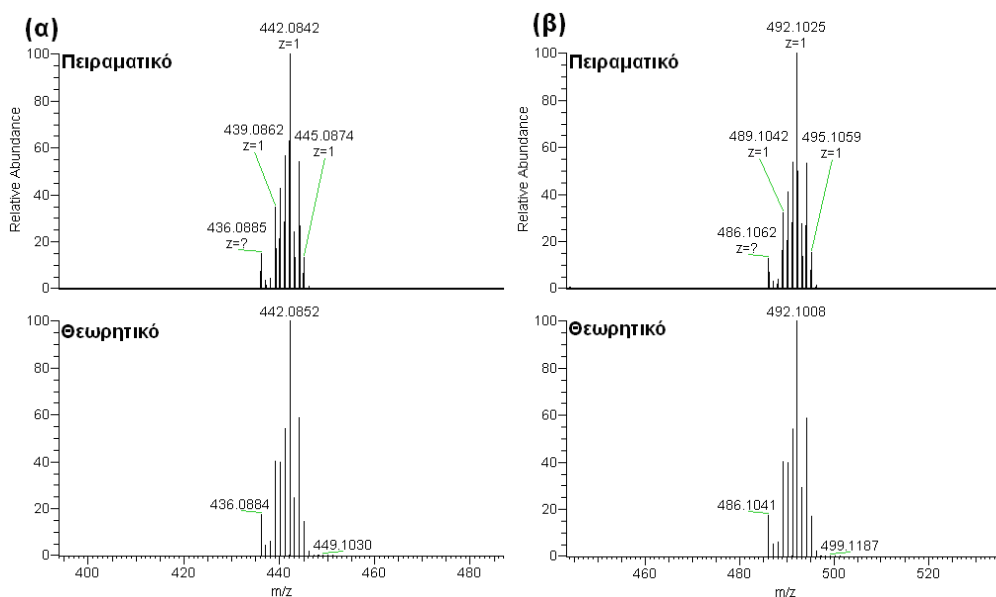


**Εικόνα Π.21.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR στους 298 K σε  $\text{D}_2\text{O}$  επιλεγμένων σταδίων της υδρόλυσης του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\chi)\text{Cl}]\text{Cl}$ . Ο αστερίσκος (\*) στα φάσματα (β) και (γ) υποδηλώνει το υδρολυμένο προϊόν.

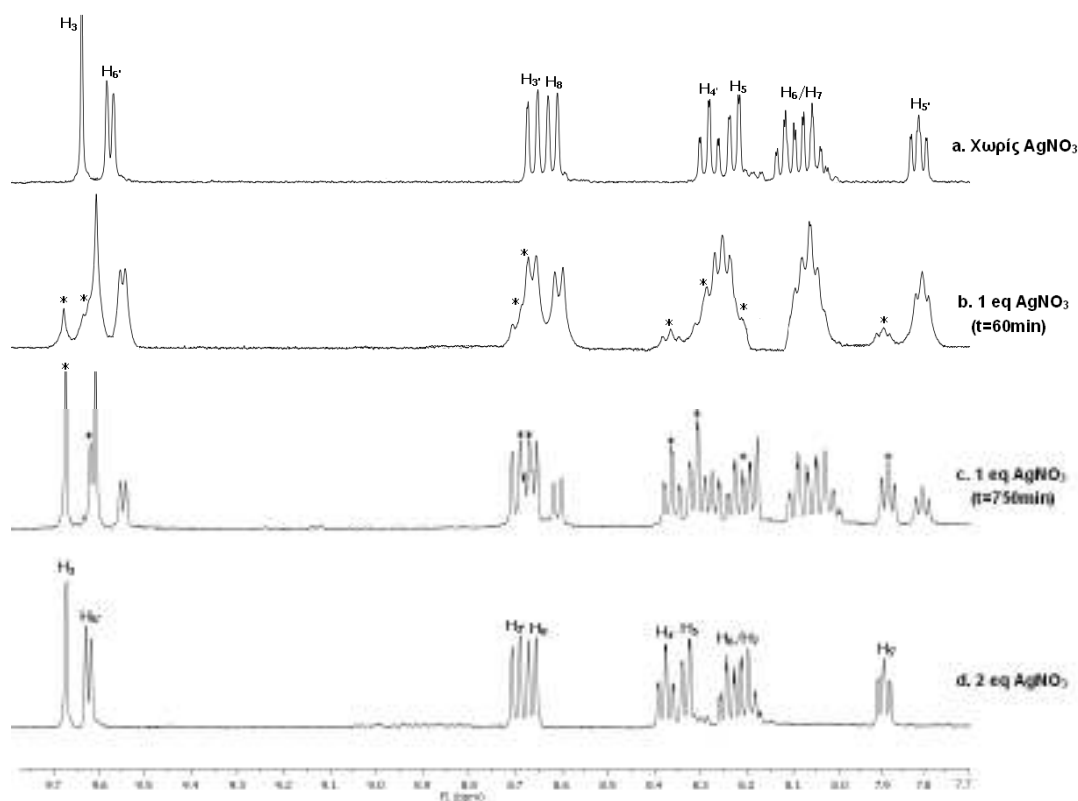


**Εικόνα Π.22.** Απεικόνιση των φασμάτων HR-ESI-MS των συμπλόκων με γενικό τύπο  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cym})(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{Cl}$ , όπου  $\text{N-N}'$ : (α)  $\rho\chi\chi$  και (β)  $\rho\beta\chi\chi$ , έπειτα από επώασης τους σε νερό για 24 ώρες στους 298 K. Επίσης φαίνονται και τα αντίστοιχα θεωρητικώς υπολογισμένα φάσματα για τα κατιόντα που αποδίδονται.

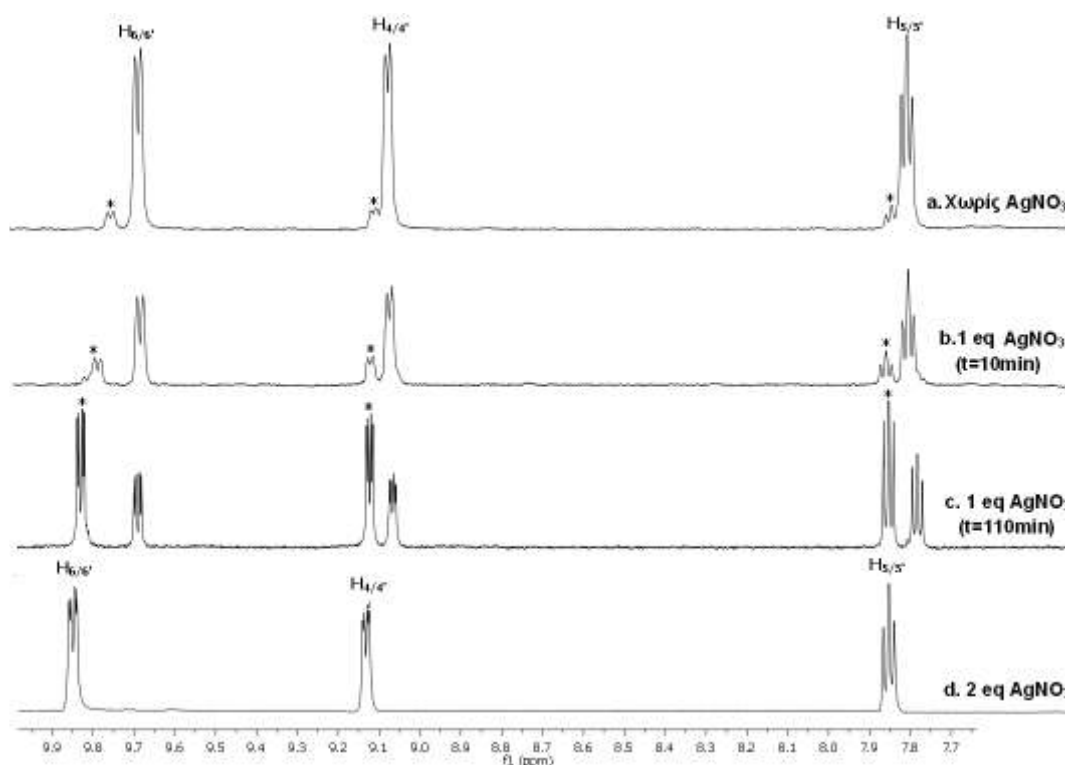




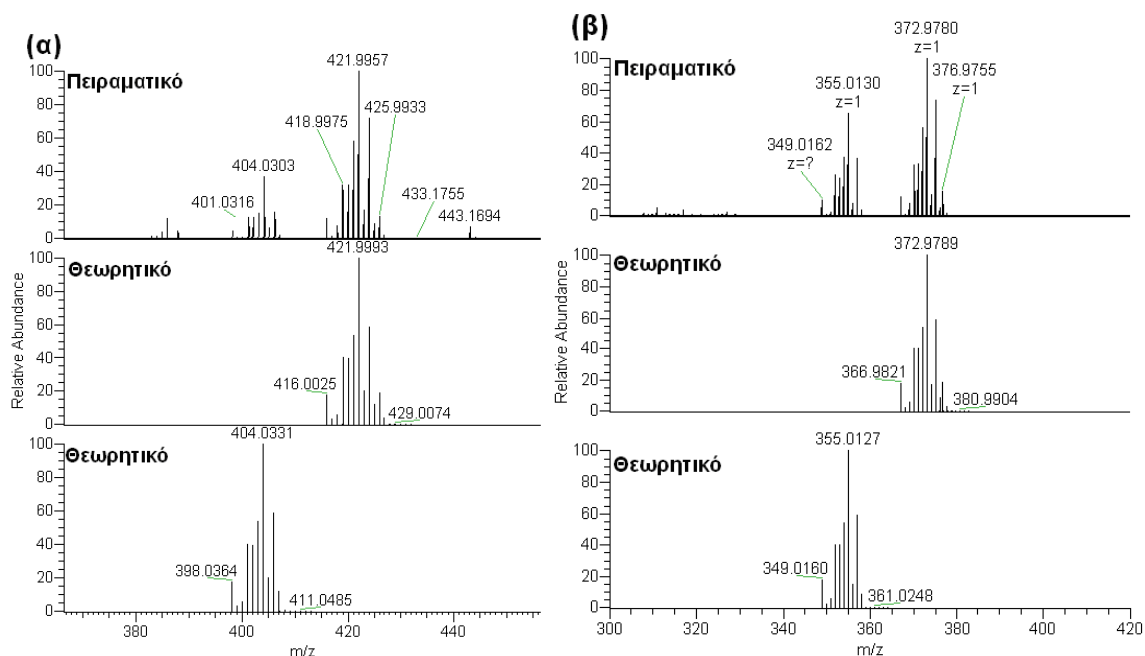
**Εικόνα Π.23.** Απεικόνιση των φασμάτων HR-ESI-MS των συμπλόκων με γενικό τύπο  $[Ru(\eta^6\text{-cym})(N\text{-}N')Cl]Cl$ , όπου  $N\text{-}N'$ : (α) ραχ και (β) ρβαχ, έπειτα από επώαση τους σε νερό και προσθήκη δύο ισοδύναμων  $AgNO_3$  στους 298 K. Επίσης φαίνονται και τα αντίστοιχα θεωρητικής υπολογισμένα φάσματα για τα κατιόντα που αποδίδονται.



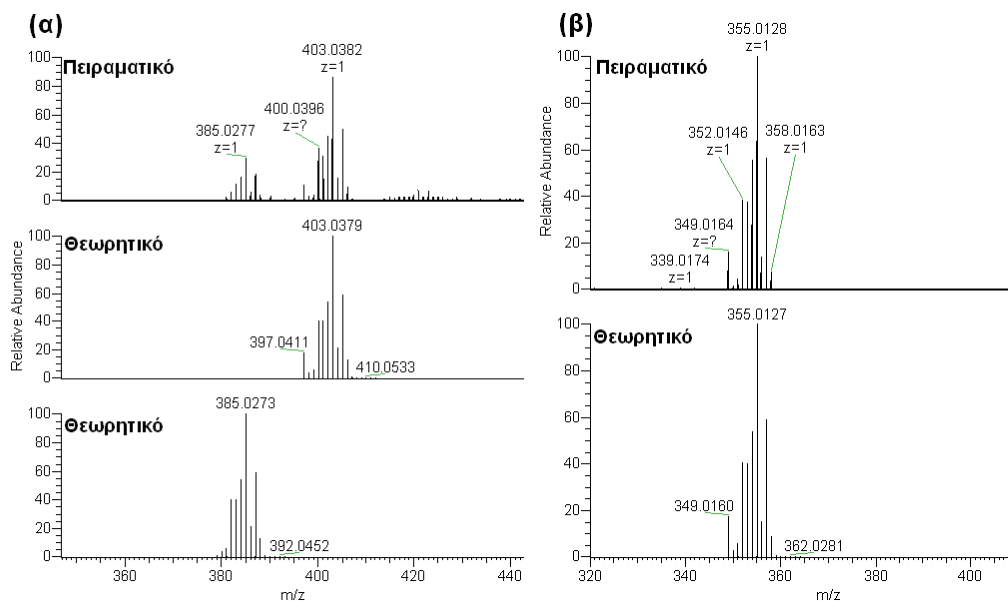
**Εικόνα Π.24.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1H$  NMR στους 298 K σε  $D_2O$  επιλεγμένων σταδίων της υδρόλυσης του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})Ru(\rho\alpha\chi)Cl]Cl$ . Ο αστερίσκος (\*) στα φάσματα (β) και (γ) υποδηλώνει το υδρολυμένο προϊόν.



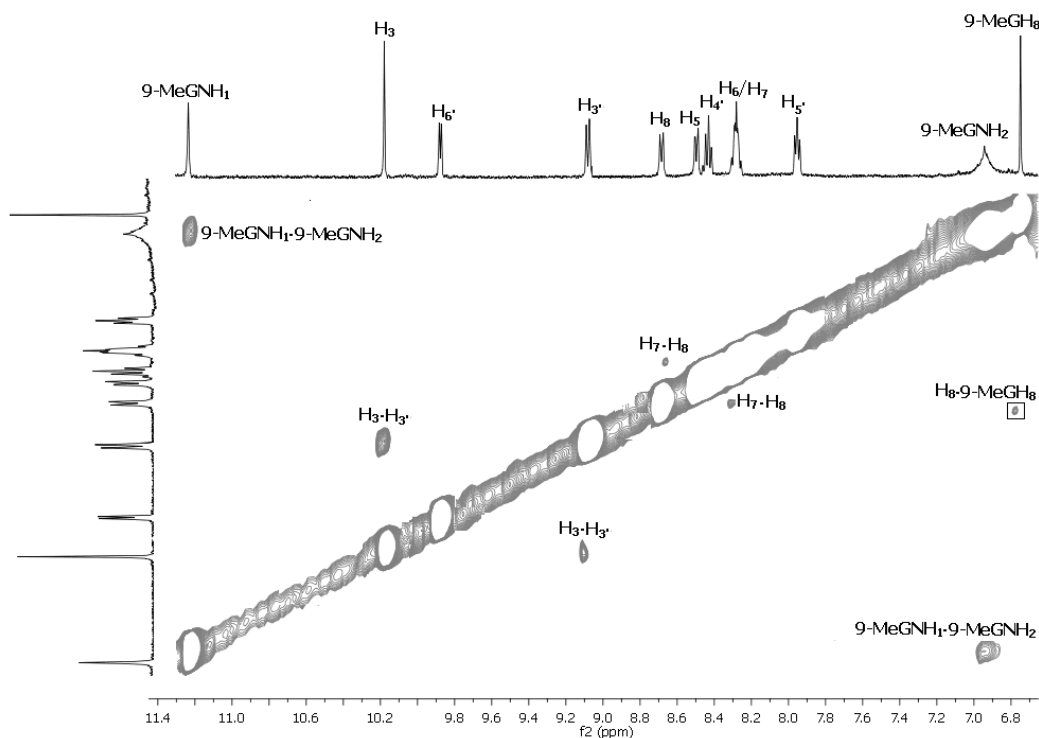
**Εικόνα Π.25.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR στους 298 K σε  $\text{D}_2\text{O}$  επιλεγμένων σταδίων της υδρόλυσης του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}]\text{Cl}$ . Ο αστερίσκος (\*) στα φάσματα (β) και (γ) υποδηλώνει το υδρολυμένο προϊόν.



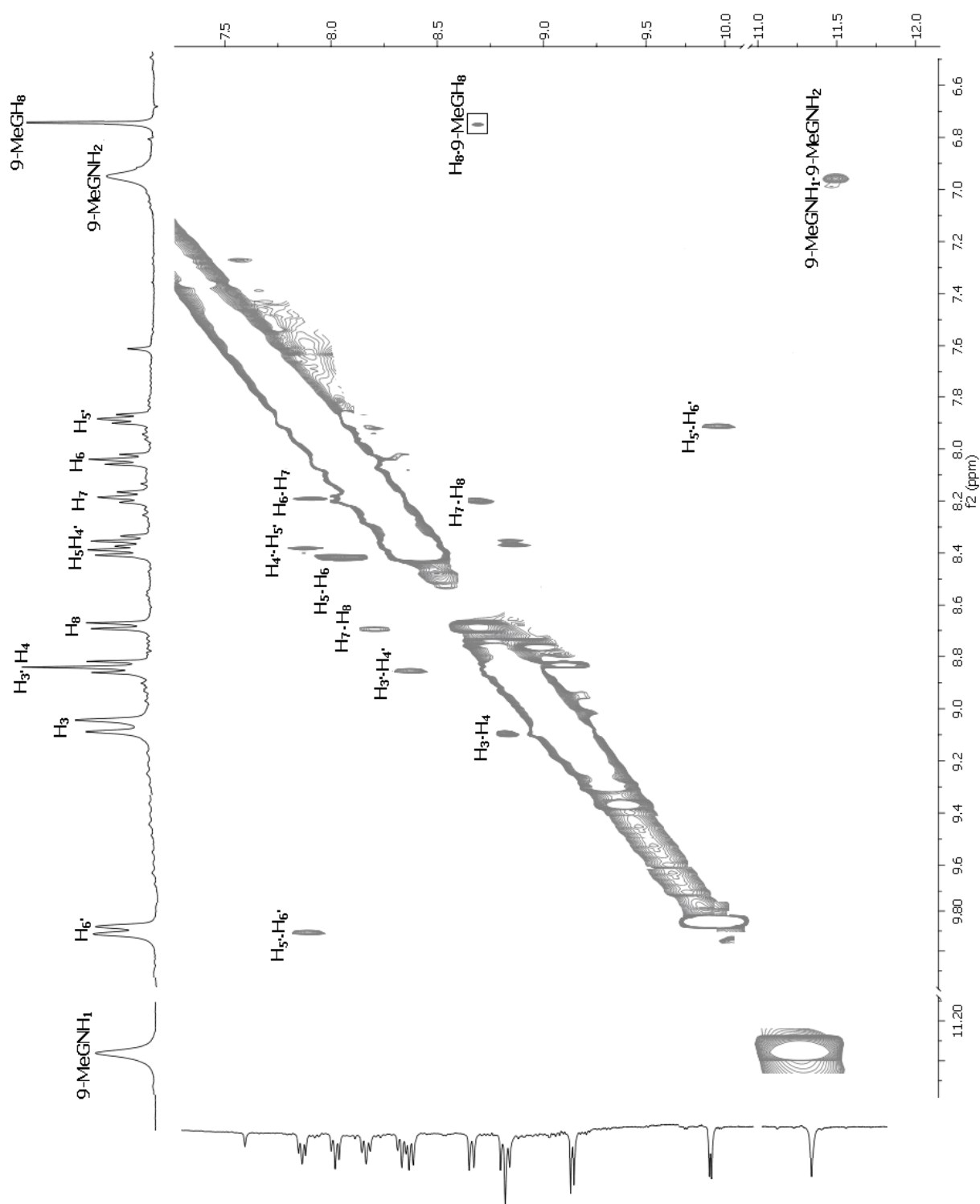
**Εικόνα Π.26.** Απεικόνιση των φασμάτων HR-ESI-MS των συμπλόκων με γενικό τύπο  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-bz})(\text{N-N}')\text{Cl}]\text{Cl}$ , όπου  $\text{N-N}'$ : (α)  $\text{rpx}$  και (β)  $\text{bpm}$ , έπειτα από επώασης τους σε νερό για 24 ώρες στους 298 K. Επίσης φαίνονται και τα αντίστοιχα θεωρητικώς υπολογισμένα φάσματα για τα κατιόντα που αποδίδονται.



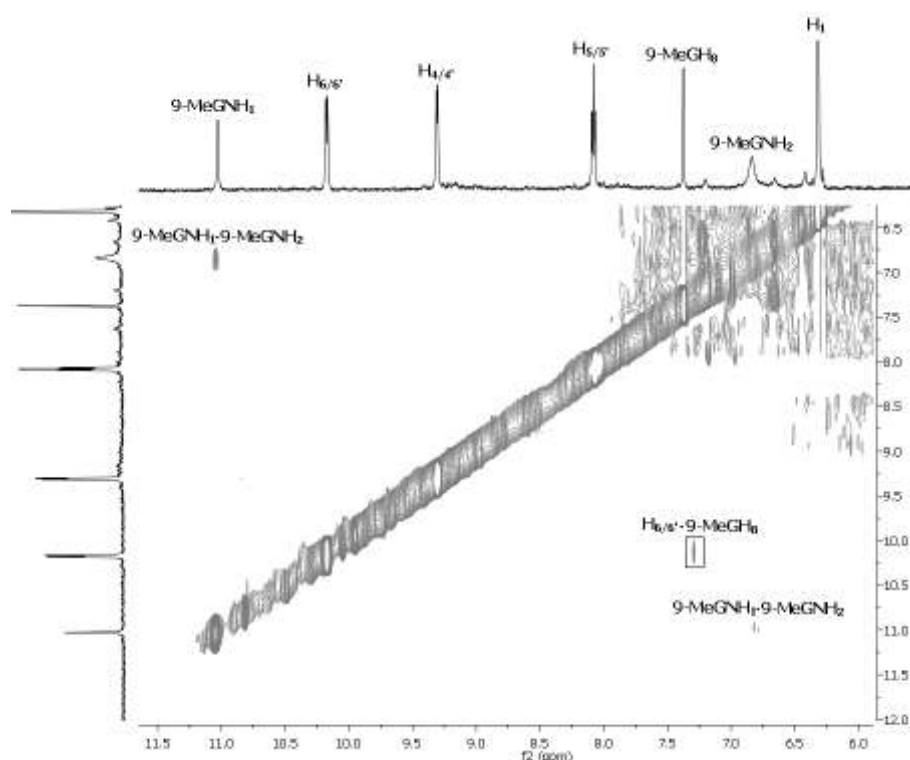
**Εικόνα Π.27.** Απεικόνιση των φασμάτων HR-ESI-MS των συμπλόκων με γενικό τύπο  $[Ru(\eta^6-bz)(N-N')Cl]Cl$ , όπου  $N-N'$ : (α) rgh και (β) hrt, έπειτα από επώαση τους σε νερό και προσθήκη δύο ισοδύναμων  $AgNO_3$  στους 298 K. Επίσης φαίνονται και τα αντίστοιχα θεωρητικώς υπολογισμένα φάσματα για τα κατιόντα που αποδίδονται.



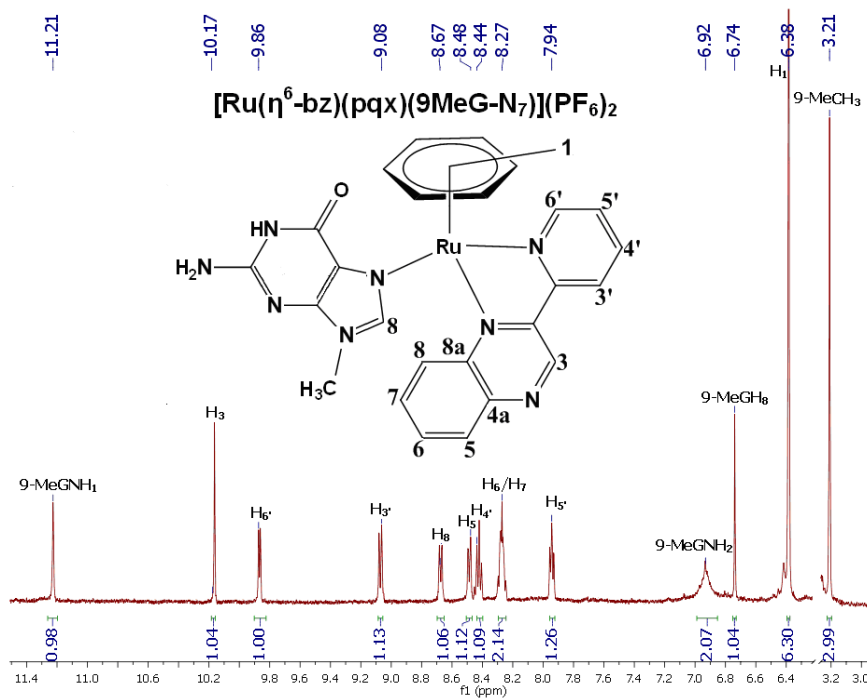
**Εικόνα Π.28.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος 2D NOESY του συμπλόκου  $[(\eta^6-bz)Ru(rgh)(9MeGN_7)](PF_6)_2$ , σε διαλύτη  $DMSO-d_6$  στους 298 K. Σε πλαίσιο επισημαίνεται η διασταυρούμενη κορυφή στο  $H_8$  του rgh και το  $H_8$  της 9MeG.



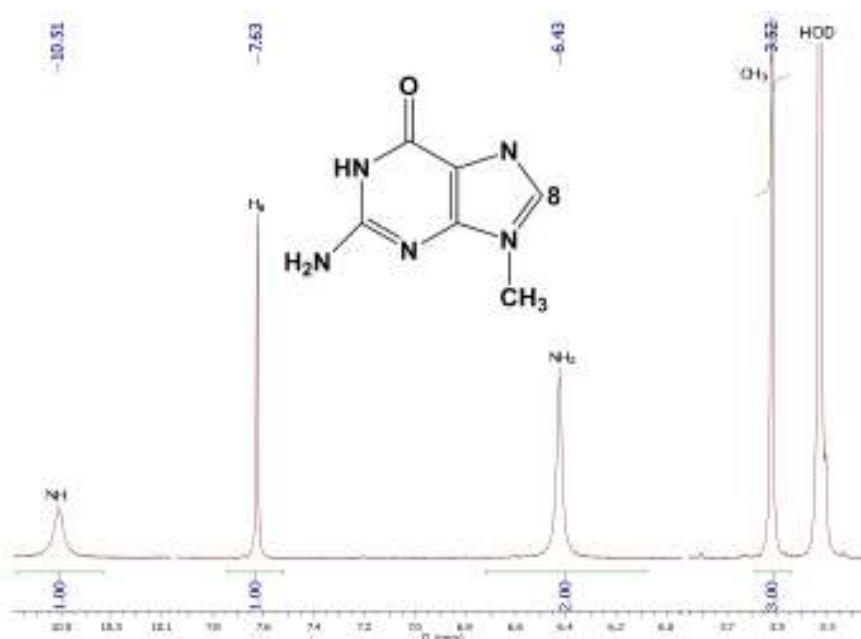
**Εικόνα Π.29.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος 2D NOESY του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\rho\eta\eta)(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$  σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K. Σε πλαίσιο επισημαίνεται η διασταυρούμενη κορυφή ανάμεσα στο  $\text{H}_8$  του  $\rho\eta\eta$  και το  $\text{H}_8$  της 9MeG.



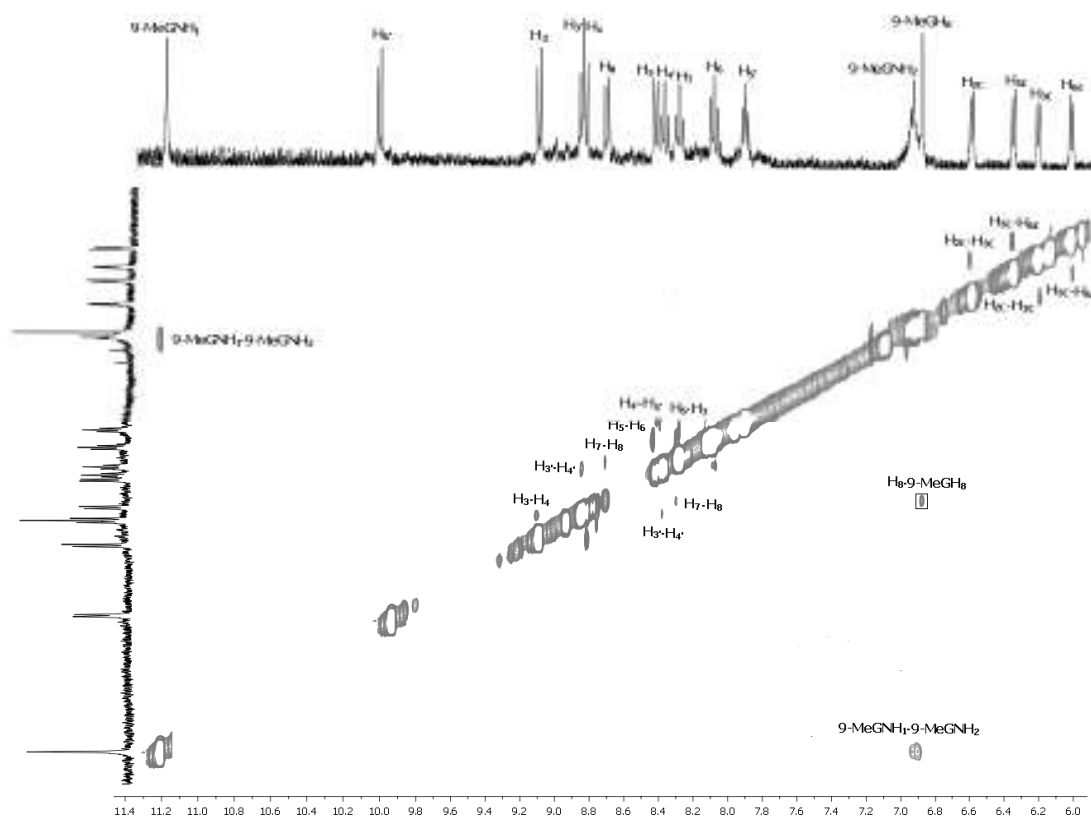
**Εικόνα Π.30.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος 2D NOESY του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpm})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K. Σε πλαίσιο επισημαίνεται η διασταυρούμενη κορυφή ανάμεσα στο  $\text{H}_{6/6'}$  του bpm και το  $\text{H}_8$  της 9MeG.



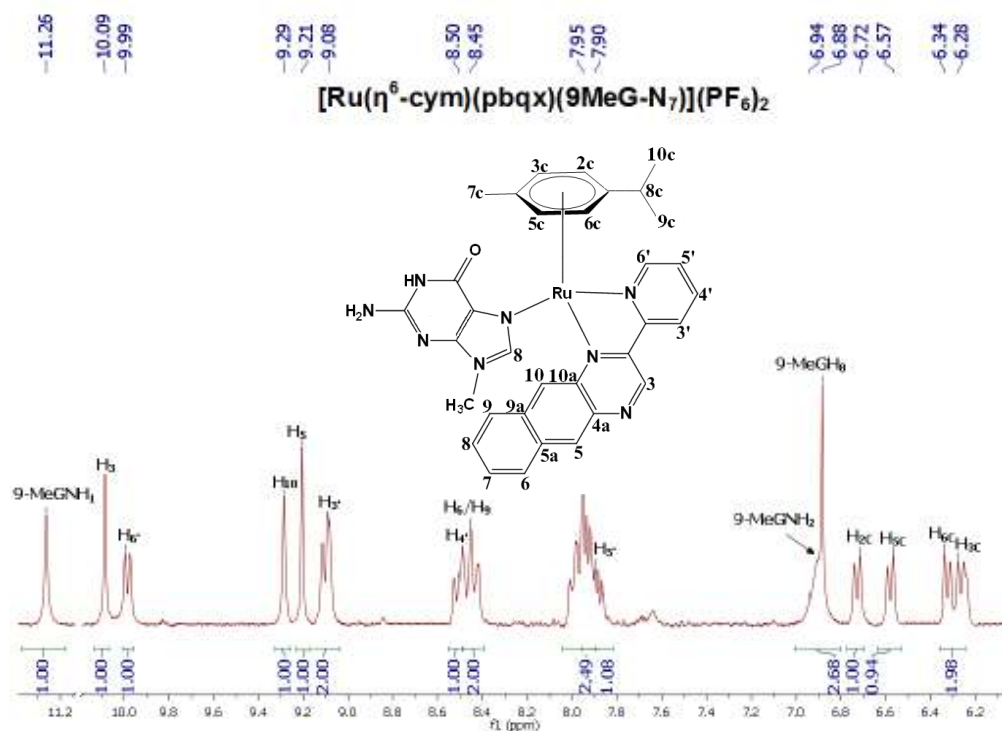
**Εικόνα Π.31.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{pqx})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.



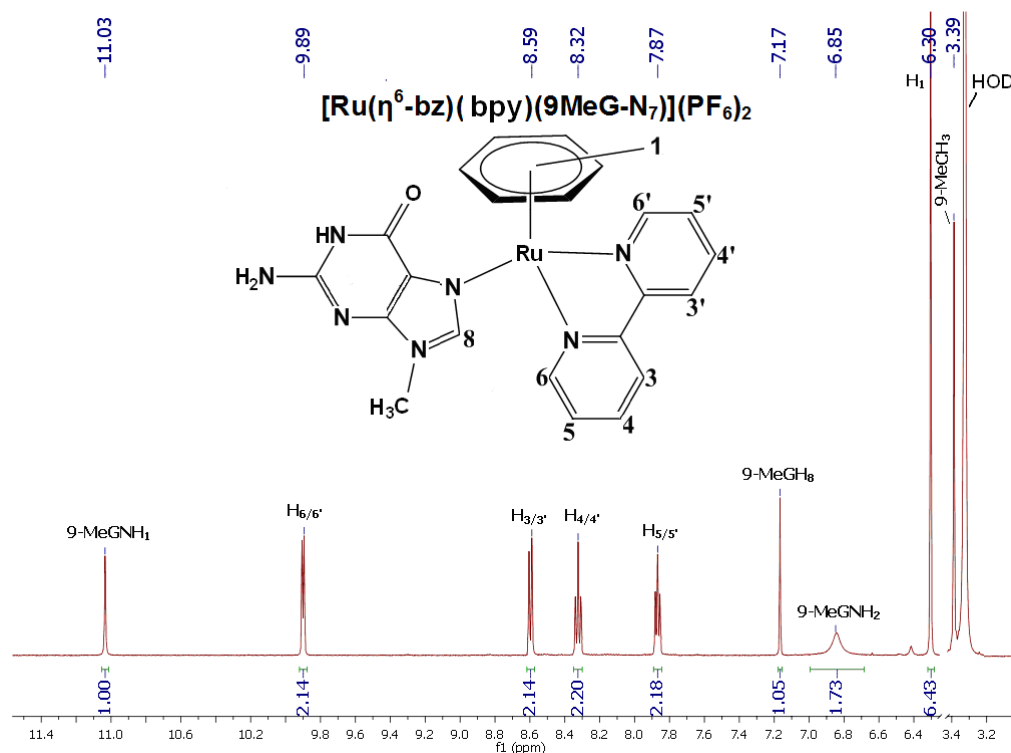
**Εικόνα Π.32.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR της 9-μέθυλο γουανίνης, με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K.



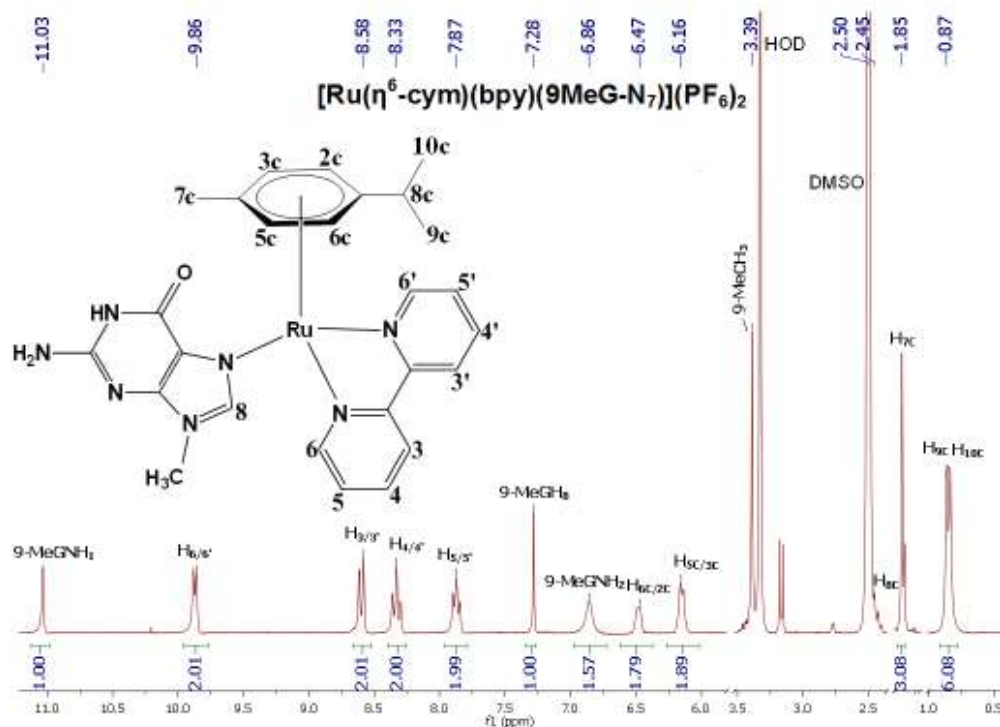
**Εικόνα Π.33.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος 2D NOESY του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\rho\eta)(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$  σε διαλύτη  $\text{DMSO-}d_6$  στους 298 K. Σε πλαίσιο επισημαίνεται η διασταυρούμενη κορυφή ανάμεσα στο  $\text{H}_8$  του  $\rho\eta$  και το  $\text{H}_8$  της 9MeG.



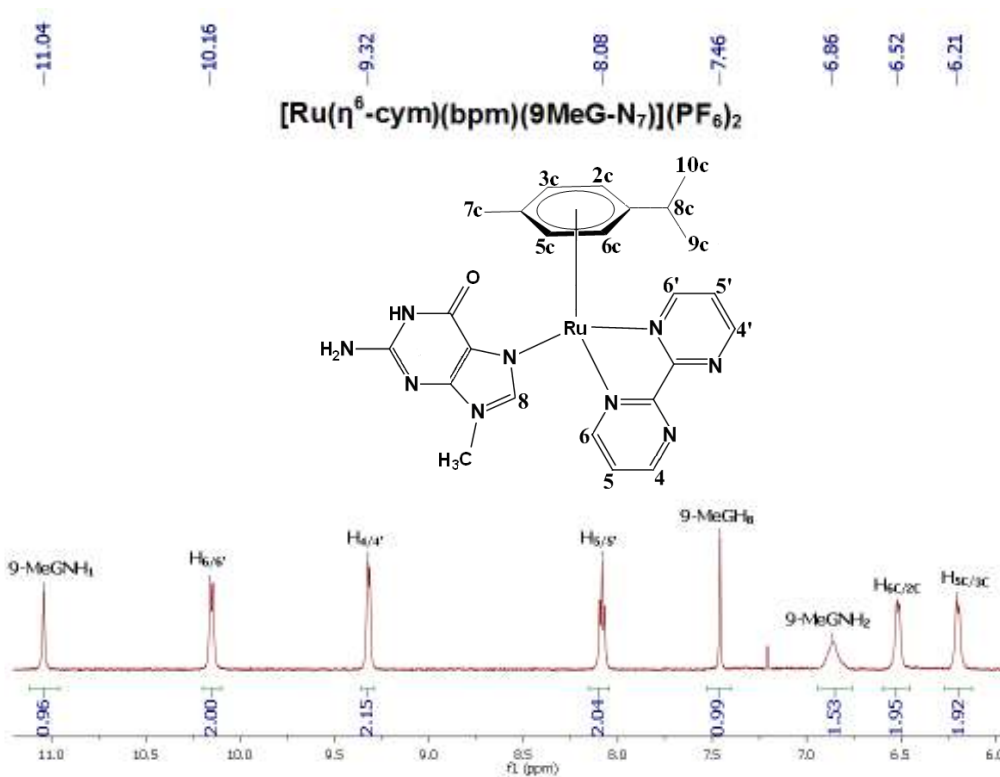
**Εικόνα Π.34.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{pbqx})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.



**Εικόνα Π.35.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpy})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.

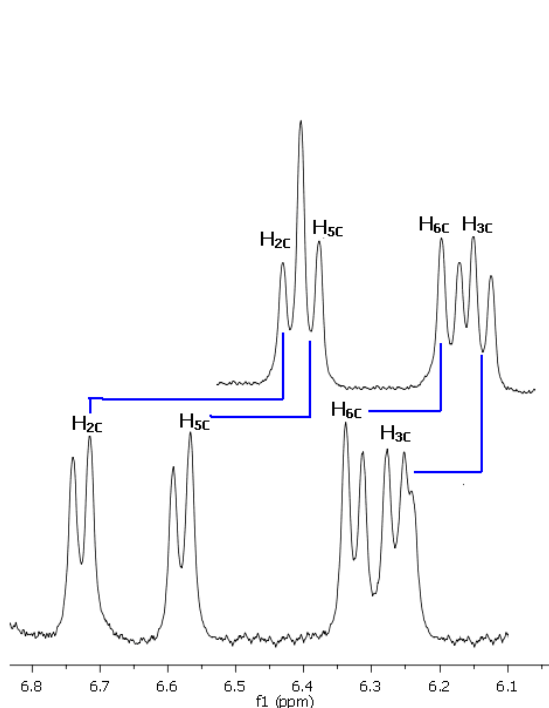


**Εικόνα Π.36.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bpy})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.

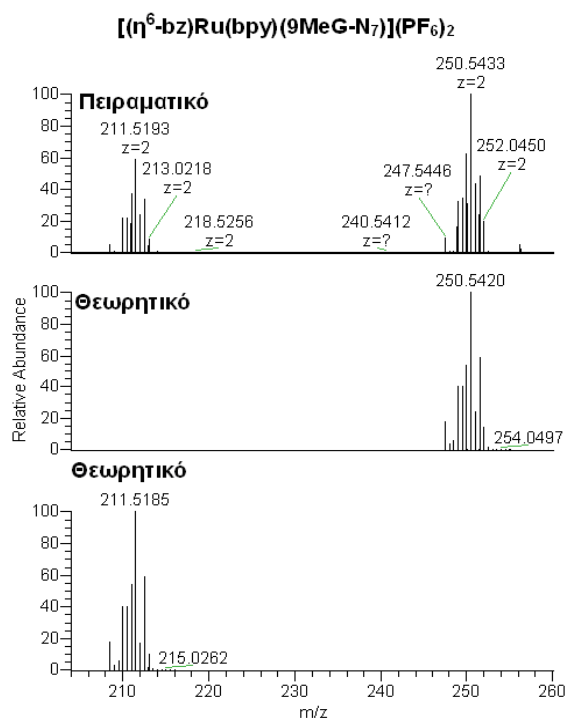


**Εικόνα Π.37.** Απεικόνιση της αρωματικής περιοχής του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bpm})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{DMSO-d}_6$  στους 298 K.

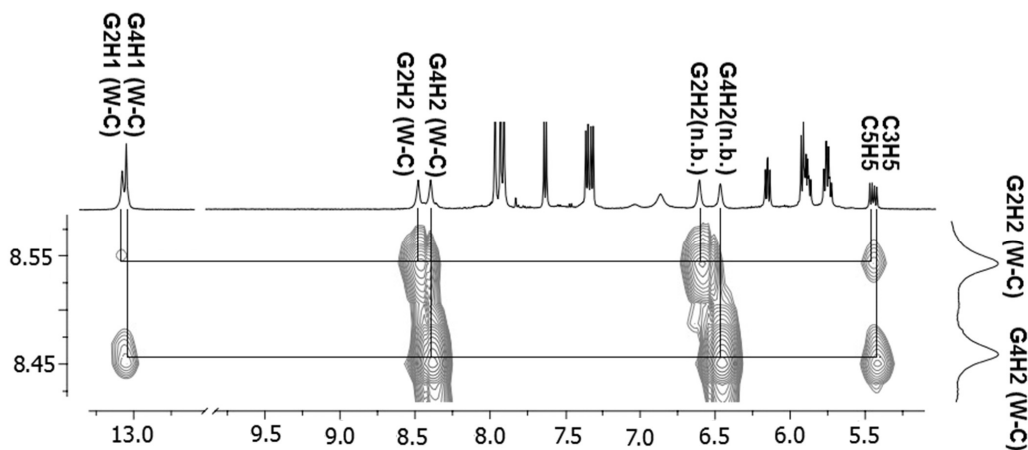




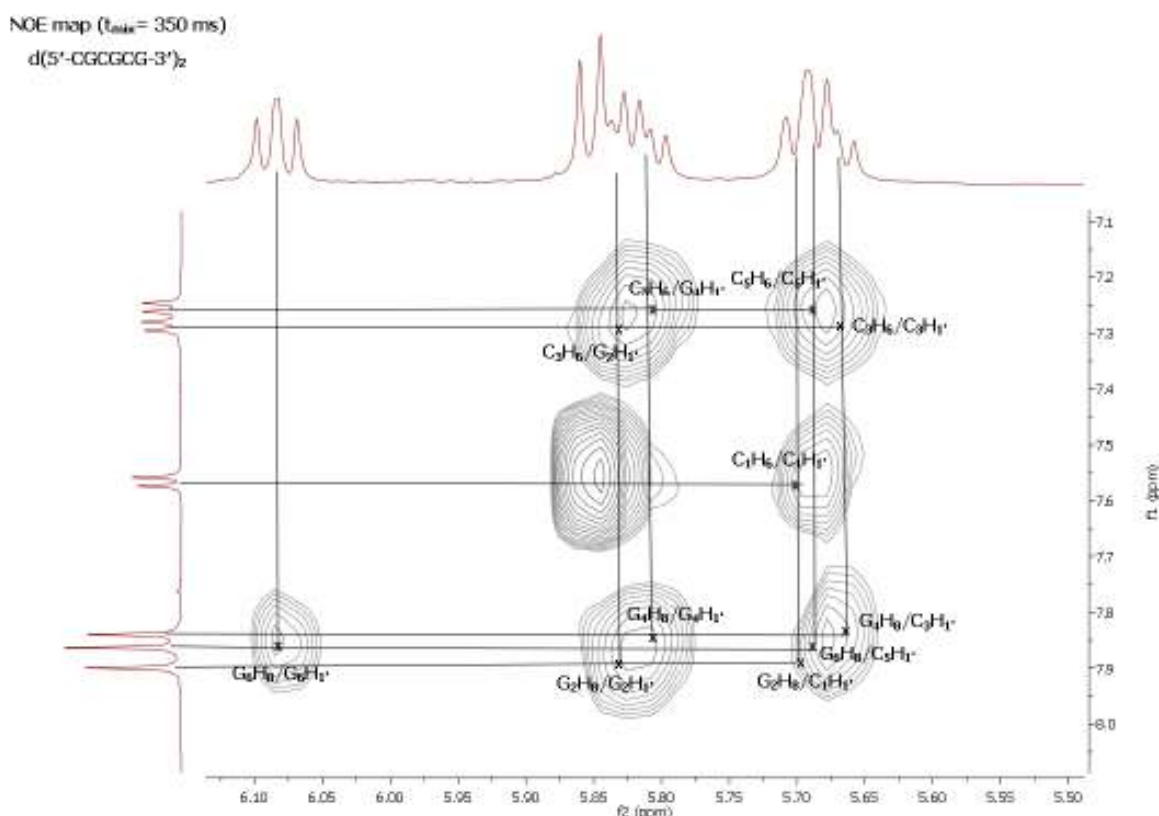
**Εικόνα Π.38.** Απεικόνιση των μετατοπίσεων των αρωματικών πρωτονίων του *p*-κουμενίου των συμπλόκω **(8)** και **(18G)**, έπειτα από την ένταξη της 9MeG-N<sub>7</sub>.



**Εικόνα Π.39.** Απεικόνιση του φάσματος ESI MS του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpy})(9\text{MeG-N}_7)](\text{PF}_6)_2$  και των αντίστοιχων θεωρητικώς υπολογισμένων φασμάτων για τα κατιόντα που αποδίδονται.



**Εικόνα Π.40.** Απεικόνιση μέρος του φάσματος 2D NOESY ( $t_{\text{mix}} = 350 \text{ ms}$ ) του  $d(5'\text{-CGCGCG-}3)_2$ , παρουσιάζοντας τις διασταυρούμενες κορυφές μεταξύ των ανταλλάξιμων και μη ανταλλάξιμων πρωτονίων.



**Εικόνα Π.41.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος 2D NOESY (500 MHz,  $t_{mix} = 350$  ms, 298 K, 100 mM φωσφορικά, pH = 7.0, 50 mM NaCl,  $H_2O: D_2O$  9: 1) του ολιγονουκλεοτιδίου  $d(5'-CGCGCG-3')_2$ , με απόδοση των διασταυρούμενων κορυφών.

**Πίνακας Π.42.** Διαφορές στις χημικές μετατοπίσεις του  $d(5'-CGCGCG-3')_2$  {100 mM φωσφορικού ρυθμιστικού διαλύματος (pH = 7.0), 50 mM NaCl,  $H_2O:D_2O$  9:1}, έπειτα από προσθήκη του (7)Cl σε ποικίλες αναλογίες [Ru]/νουκλεοτιδίου στους 298 K και 283 K. Το (-) υποδηλώνει μετατόπιση σε χαμηλότερες τιμές ppm, ενώ το (+) σε υψηλότερες τιμές ppm, σε σύγκριση με το ελεύθερο ολιγονουκλεοτιδίο κάτω από τις ίδιες συνθήκες.

| Αναλογία | Βάση | H8/H6   | H5      | H1'     | H2'     | H2''    | GH1<br>(W-C) | C/GH2<br>(W-C) | C/GH2<br>(n.b.) |
|----------|------|---------|---------|---------|---------|---------|--------------|----------------|-----------------|
| 1.0      | C1   | (-0.02) | (-0.02) | (0.00)  | (-0.01) | (-0.01) |              |                |                 |
|          | G2   | (-0.01) |         | (0.00)  | (0.00)  | (0.00)  | (-0.03)      | (-0.02)        | (-0.02)         |
|          | C3   | (-0.01) | (-0.01) | (-0.01) | (-0.01) | (-0.01) |              |                |                 |
|          | G4   | (-0.02) |         | (-0.01) | (-0.02) | (-0.01) | (-0.02)      | (-0.03)        | (-0.02)         |
|          | C5   | (-0.01) | (-0.01) | (-0.01) | (-0.01) | (-0.00) |              |                |                 |
|          | G6   | (-0.00) |         | (-0.03) | (-0.01) | (-0.01) |              |                | (-0.01)         |
| 2.0      | C1   | (-0.02) | (-0.03) | (-0.02) | (-0.01) | (-0.02) |              |                |                 |
|          | G2   | (-0.02) |         | (-0.01) | (-0.01) | (-0.01) | (-0.04)      | (-0.03)        | (-0.04)         |
|          | C3   | (-0.02) | (-0.01) | (-0.02) | (-0.02) | (-0.02) |              |                |                 |
|          | G4   | (-0.02) |         | (-0.01) | (-0.01) | (-0.01) | (-0.02)      | (-0.04)        | (-0.02)         |

|             |    |                 |                 |                 |                 |                 |                  |                 |                 |
|-------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|             | C5 | (-0.02)         | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.01)         | (0.00)          |                  |                 |                 |
|             | G6 | (-0.00)         |                 | (-0.04)         | (-0.01)         | (-0.01)         |                  |                 | (-0.01)         |
| 3.0         | C1 | (-0.02)         | (-0.04)         | (-0.02)         | (-0.03)         | (-0.03)         |                  |                 |                 |
|             | G2 | (-0.02)         |                 | (-0.02)         | (-0.02)         | (-0.01)         | (-0.05)          | (-0.03)         | (-0.04)         |
|             | C3 | (-0.02)         | (-0.01)         | (-0.02)         | (-0.03)         | (-0.04)         |                  |                 |                 |
|             | G4 | (-0.02)         |                 | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.02)          | (-0.04)         | (-0.02)         |
|             | C5 | (-0.02)         | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.02)         | (0.00)          |                  |                 |                 |
|             | G6 | (-0.00)         |                 | (-0.05)         | (-0.02)         | (-0.01)         |                  |                 | (-0.02)         |
| 6.0         | C1 | (-0.02)         | (-0.04)         | (-0.04)         | (-0.04)         | (-0.04)         |                  |                 |                 |
|             | G2 | (-0.02)         |                 | (-0.02)         | (-0.02)         | (-0.01)         | (-0.07)          | (-0.03)         | (-0.04)         |
|             | C3 | (-0.02)         | (-0.02)         | (-0.02)         | (-0.03)         | (-0.04)         |                  |                 |                 |
|             | G4 | (-0.03)         |                 | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.03)          | (-0.04)         | (-0.02)         |
|             | C5 | (-0.02)         | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.02)         | (0.01)          |                  |                 |                 |
|             | G6 | (-0.01)         |                 | (-0.06)         | (-0.02)         | (-0.01)         |                  |                 | (-0.02)         |
| 6.0<br>283K | C1 | 7.68<br>(-0.03) | 5.93<br>(-0.05) | 5.74<br>(-0.04) | 2.03<br>(0.00)  | 2.45<br>(0.03)  |                  |                 |                 |
|             | G2 | 8.02<br>(-0.01) |                 | 5.91<br>(-0.03) | 2.46<br>(-0.01) | 2.74<br>(-0.01) | 13.11<br>(-0.04) | 8.55<br>(+0.01) | 6.73<br>(+0.07) |
|             | C3 | 7.41<br>(-0.01) | 5.47<br>(-0.01) | 5.77<br>(-0.05) | 2.09<br>(0.05)  | 2.47<br>(0.05)  |                  |                 |                 |
|             | G4 | 7.97<br>(+0.02) |                 | 5.92<br>(0.00)  | 2.40<br>(-0.01) | 2.67<br>(-0.01) | 13.12<br>(-0.01) | 8.47<br>(+0.01) | 6.59<br>(+0.06) |
|             | C5 | 7.37<br>(-0.01) | 5.50<br>(-0.02) | 5.75<br>(-0.05) | 1.95<br>(-0.09) | 2.38<br>(-0.03) |                  |                 |                 |
|             | G6 | 7.95<br>(-0.03) |                 | 6.15<br>(-0.06) | 2.38<br>(-0.02) | 2.66<br>(-0.02) |                  |                 | 7.12<br>(+0.20) |

**Πίνακας Π.43.** Χημικές μετατοπίσεις και διαφορές αυτών των πρωτονίων του (7)Cl {100 mM φωσφορικού ρυθμιστικού διαλύματος (pH = 7.0), 50 mM NaCl, H<sub>2</sub>O:D<sub>2</sub>O 9:1} έπειτα από προσθήκη του, σε ποικίλες αναλογίες, στο d(5'-CGCGCG-3')<sub>2</sub> στους 298 K και 283 K.

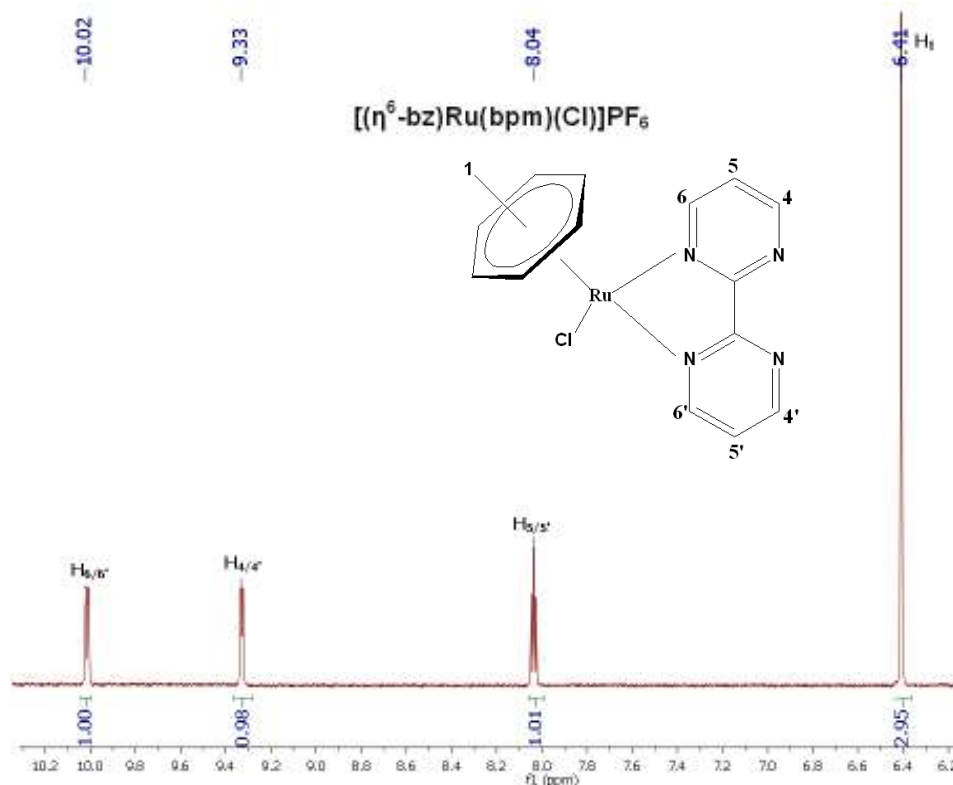
| Αναλογία | Πρωτόνια ραχ |       |       |       |       |           |       |       | Πρωτόνια ρ-κουμενίου |       |       |      |       |       |       |       |
|----------|--------------|-------|-------|-------|-------|-----------|-------|-------|----------------------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
|          | H3           | H6'   | H3'   | H8    | H4'   | H6/H7     | H5'   | H5    | H2c                  | H3c   | H5c   | H6c  | H7c   | H8c   | H9c   | H10c  |
| 0        | 9.77         | 9.54  | 8.78  | 8.73  | 8.40  | 8.20/8.22 | 7.92  | 8.34  | 6.19                 | 6.05  | 6.11  | 6.11 | 2.26  | 2.30  | 0.88  | 0.85  |
| 1        | -0.01        | -0.01 | -0.01 | -0.01 | -0.01 | -0.01     | 0.00  | 0.02  | 0.00                 | 0.00  | 0.00  | 0.00 | 0.00  | 0.00  | 0.00  | 0.00  |
| 2        | -0.01        | -0.01 | -0.01 | -0.02 | -0.01 | -0.02     | -0.00 | -0.00 | -0.00                | -0.00 | -0.00 | 0.00 | -0.01 | -0.01 | -0.01 | -0.01 |
| 3        | -0.01        | -0.01 | -0.01 | -0.02 | -0.01 | -0.02     | -0.00 | -0.00 | -0.00                | -0.00 | -0.00 | 0.00 | -0.00 | -0.01 | -0.01 | -0.01 |
| 6        | -0.01        | -0.02 | -0.01 | -0.02 | -0.02 | -0.02     | -0.00 | -0.00 | -0.00                | -0.00 | -0.00 | 0.01 | -0.00 | -0.01 | -0.01 | -0.01 |
| 6        | 9.75         | 9.54  | 8.76  | 8.71  | 8.37  | 8.18/8.20 | 7.92  | 8.31  | 6.20                 | 6.06  | 6.11  | 6.11 | 2.26  | 2.30  | 0.88  | 0.85  |
| 283K     | -0.02        | 0.00  | -0.02 | -0.02 | -0.03 | -0.02     | 0.00  | -0.03 | +0.01                | +0.01 | 0.00  | 0.00 | 0.00  | 0.00  | 0.00  | 0.00  |

**Πίνακας Π.44.** Διαφορές στις χημικές μετατοπίσεις του  $d(5'-CGCGCG-3')_2$  {100 mM φωσφορικού ρυθμιστικού διαλύματος (pH = 7.0), 50 mM NaCl, H<sub>2</sub>O:D<sub>2</sub>O 9:1}, έπειτα από προσθήκη του (8)Cl σε ποικίλες αναλογίες [Ru]/νουκλεοτιδίου στους 298 K και 283 K. Το (-) υποδηλώνει μετατόπιση σε χαμηλότερες τιμές ppm, ενώ το (+) σε υψηλότερες τιμές ppm, σε σύγκριση με το ελεύθερο ολιγονουκλεοτίδιο κάτω από τις ίδιες συνθήκες.

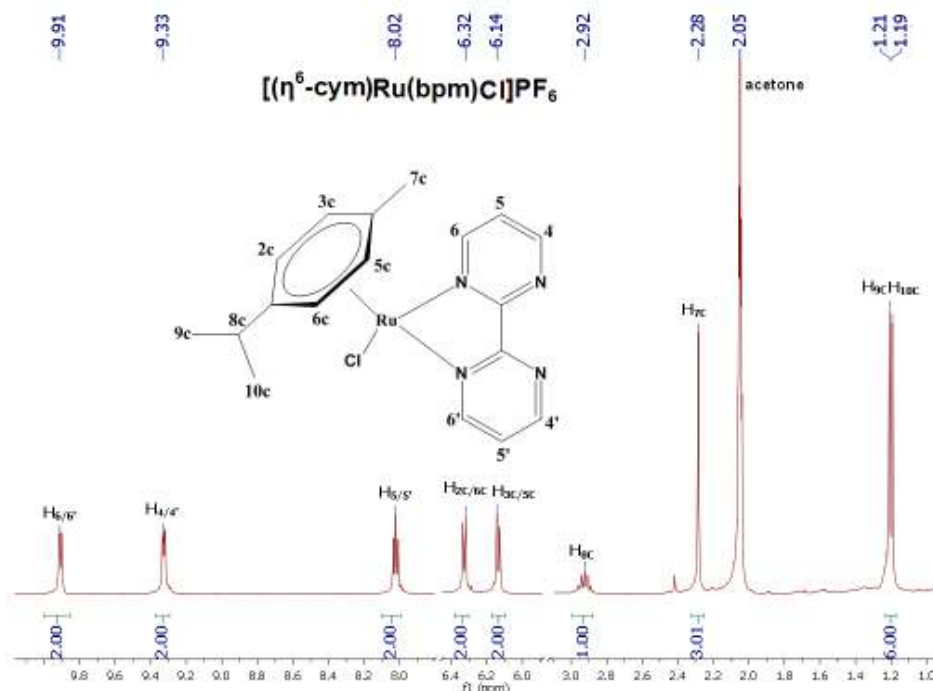
| Αναλογία    | Βάση | H8/H6           | H5              | H1'             | H2'             | H2''            | GH1<br>(W-C)     | G/CH2<br>(W-C)  | G/CH2<br>(n.b.) |
|-------------|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 0.5         | C1   | (-0.02)         | (-0.02)         | (-0.02)         | (-0.04)         | (-0.04)         |                  |                 |                 |
|             | G2   | (-0.01)         |                 | (-0.02)         | (-0.04)         | (-0.01)         | (-0.06)          | (-0.04)         | (-0.01)         |
|             | C3   | (-0.01)         | (-0.02)         | (-0.02)         | (-0.01)         | (-0.03)         |                  |                 |                 |
|             | G4   | (-0.01)         |                 | (-0.02)         | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.06)          | (-0.03)         | (-0.01)         |
|             | C5   | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.02)         | (-0.02)         | (-0.04)         |                  |                 |                 |
|             | G6   | (-0.02)         |                 | (-0.03)         | (-0.01)         | (-0.04)         |                  |                 | (-0.05)         |
| 1.0         | C1   | (-0.02)         | (-0.03)         | (-0.03)         | (-0.05)         | (-0.08)         |                  |                 |                 |
|             | G2   | (-0.01)         |                 | (-0.03)         | (-0.07)         | (-0.03)         | (-0.14)          | (-0.05)         | (-0.01)         |
|             | C3   | (-0.02)         | (-0.03)         | (-0.04)         | (-0.03)         | (-0.05)         |                  |                 |                 |
|             | G4   | (-0.01)         |                 | (-0.03)         | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.14)          | (-0.07)         | (-0.01)         |
|             | C5   | (-0.02)         | (-0.02)         | (-0.04)         | (-0.03)         | (-0.08)         |                  |                 |                 |
|             | G6   | (-0.02)         |                 | (-0.05)         | (-0.02)         | (-0.04)         |                  |                 | (-0.04)         |
| 2.0         | C1   | (-0.03)         | (-0.04)         | (-0.05)         | (-0.07)         | (-0.08)         |                  |                 |                 |
|             | G2   | (-0.03)         |                 | (-0.04)         | (-0.07)         | (-0.03)         | (-0.18)          | (-0.05)         | (-0.01)         |
|             | C3   | (-0.02)         | (-0.03)         | (-0.04)         | (-0.03)         | (-0.07)         |                  |                 |                 |
|             | G4   | (-0.01)         |                 | (-0.03)         | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.18)          | (-0.07)         | (-0.01)         |
|             | C5   | (-0.02)         | (-0.05)         | (-0.04)         | (-0.03)         | (-0.07)         |                  |                 |                 |
|             | G6   | (-0.03)         |                 | (-0.07)         | (-0.03)         | (-0.05)         |                  |                 | (-0.03)         |
| 6.0         | C1   | (-0.05)         | (-0.08)         | (-0.05)         | (-0.08)         | (-0.07)         |                  |                 |                 |
|             | G2   | (-0.06)         |                 | (-0.07)         | (-0.07)         | (-0.03)         | (-0.25)          | (-0.16)         | (-0.08)         |
|             | C3   | (-0.03)         | (-0.03)         | (-0.05)         | (-0.03)         | (-0.05)         |                  |                 |                 |
|             | G4   | (-0.03)         |                 | (-0.05)         | (-0.01)         | (-0.01)         | (-0.23)          | (-0.12)         | (-0.06)         |
|             | C5   | (-0.05)         | (-0.06)         | (-0.04)         | (-0.04)         | (-0.08)         |                  |                 |                 |
|             | G6   | (-0.08)         |                 | (-0.13)         | (-0.02)         | (-0.04)         |                  |                 | (-0.23)         |
| 6.0<br>283K | C1   | 7.61<br>(-0.10) | 5.83<br>(-0.15) | 5.68<br>(-0.10) | 1.94<br>(-0.09) | 2.39<br>(-0.10) |                  |                 |                 |
|             | G2   | 7.95<br>(-0.08) |                 | 5.83<br>(-0.11) | 2.39<br>(-0.08) | 2.68<br>(-0.07) | 12.92<br>(-0.23) | 8.37<br>(-0.18) | 6.53<br>(-0.13) |
|             | C3   | 7.36<br>(-0.06) | 5.42<br>(-0.06) | 5.69<br>(-0.13) | 2.04<br>(-0.04) | 2.40<br>(-0.07) |                  |                 |                 |
|             | G4   | 7.91<br>(-0.04) |                 | 5.84<br>(-0.08) | 2.38<br>(-0.03) | 2.66<br>(-0.02) | 12.91<br>(-0.22) | 8.33<br>(-0.13) | 6.65<br>(-0.12) |
|             | C5   | 7.30<br>(-0.08) | 5.42<br>(-0.10) | 5.65<br>(-0.15) | 1.87<br>(-0.07) | 2.27<br>(-0.13) |                  |                 |                 |
|             | G6   | 7.89<br>(-0.09) |                 | 6.03<br>(-0.18) | 2.35<br>(-0.05) | 2.63<br>(-0.05) |                  |                 | 6.98<br>(+0.06) |

**Πίνακας Π.45.** Χημικές μετατοπίσεις και διαφορές αυτών των πρωτονίων του (8)Cl {100 mM φωσφορικού ρυθμιστικού διαλύματος (pH = 7.0), 50 mM NaCl, H<sub>2</sub>O:D<sub>2</sub>O 9:1} έπειτα από προσθήκη του, σε ποικίλες αναλογίες, στο d(5'-CGCGCG-3')<sub>2</sub> στους 298 K και 283 K.

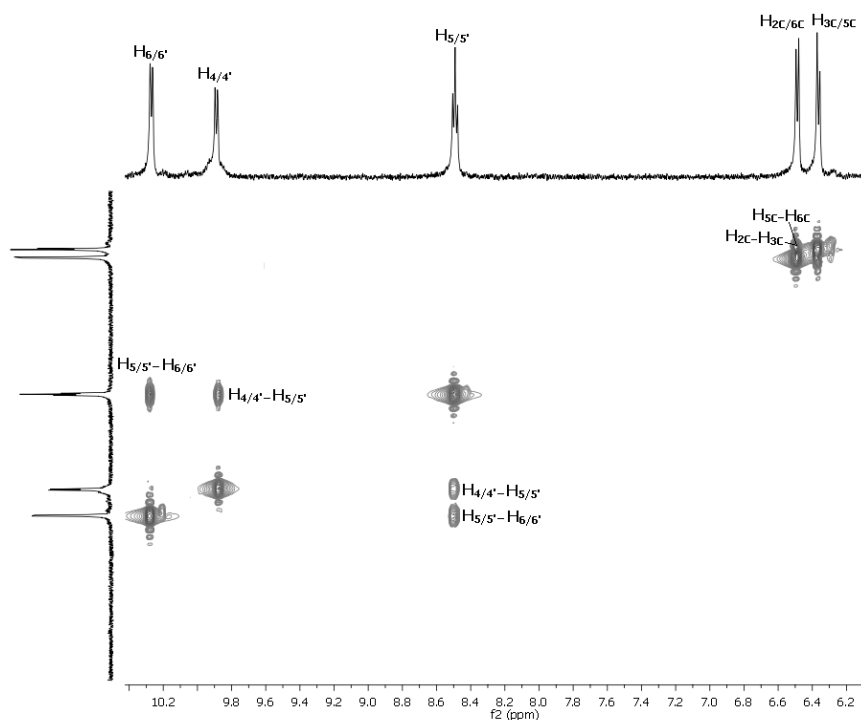
| Αναλογία | Πρωτόνια rbqx |       |       |       |       |       |       |       |       |       | Πρωτόνια r-koumevnu |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
|----------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
|          | H6'           | H3    | H10   | H3'   | H5    | H4'   | H9    | H6    | H7    | H8    | H5'                 | H6c   | H2c   | H5c   | H3c   | H7c   | H8c   | H9c   | H10c  |  |
| 0        | 9.62          | 9.48  | 9.11  | 8.80  | 8.57  | 8.46  | 8.16  | 8.10  | 7.69  | 7.63  | 8.01                | 6.23  | 6.15  | 6.04  | 6.01  | 2.26  | 2.18  | 0.80  | 0.73  |  |
| 0.5      | -0.05         | +0.02 | -0.02 | -0.01 | -0.02 | -0.01 | -0.06 | -0.06 | -0.08 | -0.17 | -0.01               | -0.01 | +0.01 | +0.04 | +0.02 | +0.02 |       | +0.10 | +0.08 |  |
|          | -0.06         | +0.06 | -0.02 | -0.02 | -0.02 | -0.01 | -0.06 | -0.08 | -0.15 |       |                     | -0.02 |       | -0.00 | -0.02 |       |       | +0.07 | +0.04 |  |
| 1        | -0.05         | -0.02 | -0.06 | -0.03 | -0.08 | -0.03 | -0.10 | -0.10 | -0.11 | -0.17 | -0.02               | -0.02 | +0.01 | +0.01 | -0.02 | -0.01 |       | +0.07 | +0.05 |  |
|          | -0.06         | -0.05 | -0.07 | -0.04 | -0.13 | -0.03 | -0.10 | -0.12 | -0.16 |       |                     | -0.03 |       | -0.03 | -0.05 |       |       | +0.04 | +0.02 |  |
| 2        | -0.05         | -0.07 | -0.09 | -0.04 | -0.15 | -0.03 | -0.16 | -0.13 | -0.15 | -0.17 | -0.04               | -0.04 | -0.03 | -0.01 | -0.04 | -0.02 | -0.01 | +0.04 | +0.03 |  |
|          | -0.06         | -0.09 | -0.10 | -0.05 | -0.20 | -0.03 | -0.16 | -0.17 | -0.17 |       |                     | -0.05 |       | -0.04 | -0.07 |       |       | +0.02 | +0.00 |  |
| 6        | -0.04         | -0.09 | -0.11 | -0.05 | -0.19 | -0.02 | -0.20 | -0.13 | -0.16 | -0.17 | -0.05               | -0.04 | -0.03 | -0.02 | -0.05 | -0.03 | -0.02 | +0.01 | +0.00 |  |
|          | -0.06         | -0.11 | -0.11 | -0.05 | -0.26 | -0.02 | -0.20 | -0.18 | -0.17 |       |                     | -0.04 |       | -0.05 | -0.07 |       |       | -0.00 | -0.01 |  |
| 6        | 9.57          | 9.26  | 8.94  | 8.71  | 8.23  | 8.44  | 7.96  | 7.82  | 7.42  | 7.36  | 7.96                | 6.18  | 6.10  | 5.98  | 5.91  | 2.20  | 2.15  | 0.79  | 0.72  |  |
| 283K     |               |       | 8.92  | 8.70  | 8.17  | 8.44  | 7.90  |       |       |       |                     |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
|          | -0.05         | -0.22 | -0.17 | -0.09 | -0.34 | -0.02 | -0.20 | -0.28 | -0.27 | -0.27 | -0.05               | -0.05 | -0.05 | -0.06 | -0.10 | -0.06 | -0.03 | -0.01 | -0.01 |  |
|          | -0.05         | -0.22 | -0.19 | -0.10 | -0.40 | -0.02 | -0.26 |       |       |       |                     |       |       |       |       |       |       |       |       |  |



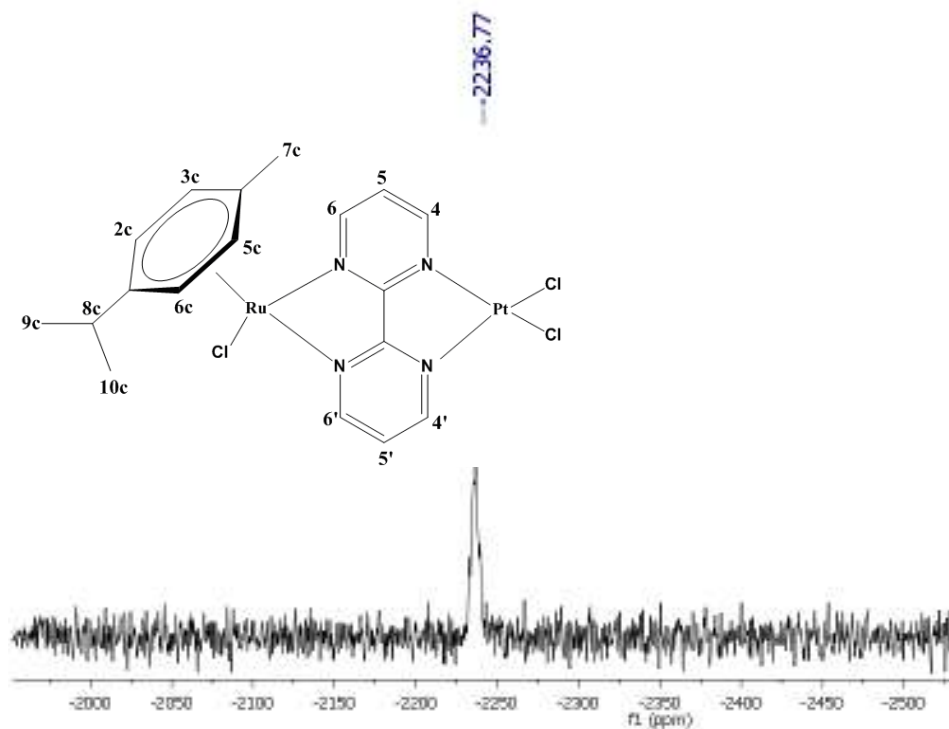
**Εικόνα Π.46.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη acetone- $d_6$  στους 298 K.



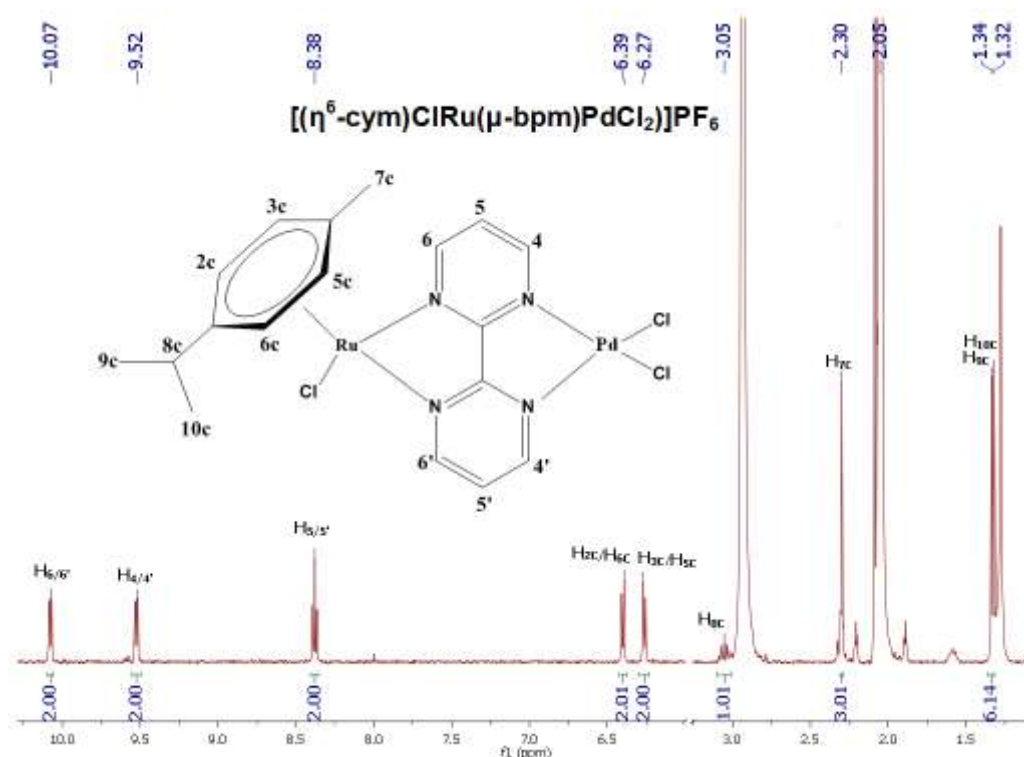
**Εικόνα Π.47.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{Ru}(\text{bpm})\text{Cl}]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη acetone- $d_6$  στους 298 K.



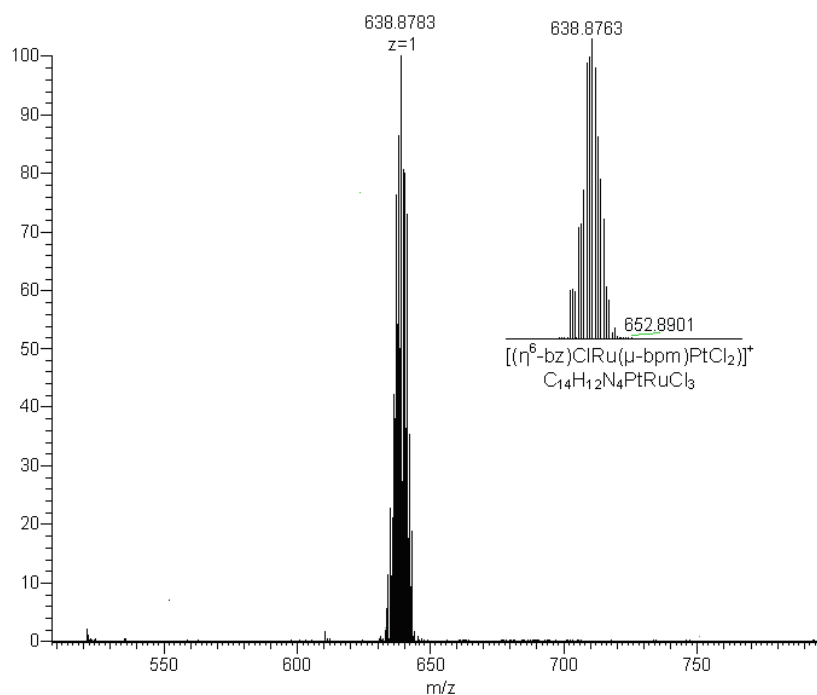
**Εικόνα Π.48.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος 2D NOESY του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$  σε διαλύτη  $\text{acetone-}d_6$  στους 298 Κ.



**Εικόνα Π.49.** Απεικόνιση περιοχής του φάσματος  $^{195}\text{Pt}$  του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-brm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$  σε διαλύτη  $\text{acetone-}d_6$  στους 298 Κ.

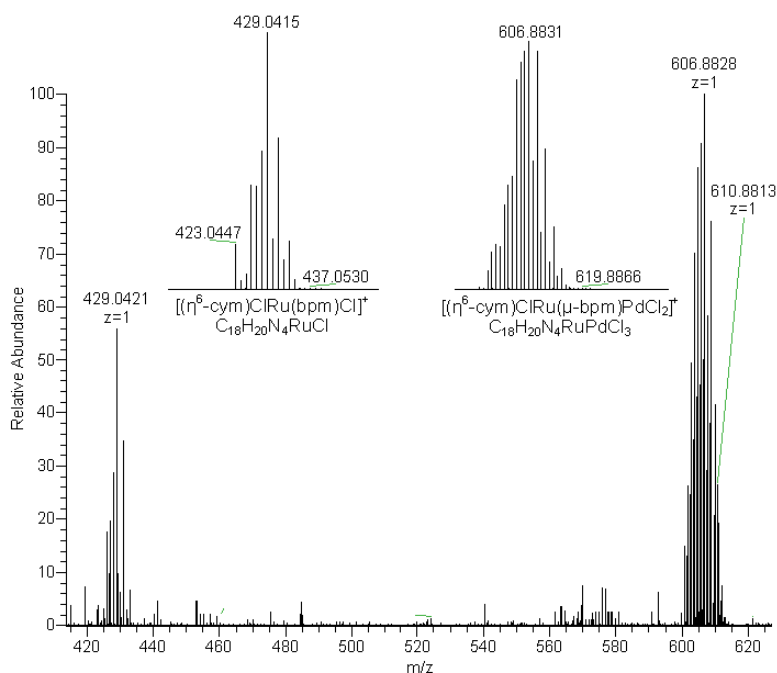


**Εικόνα Π.50.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PdCl}_2]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{acetone-}d_6$  στους 298 K.

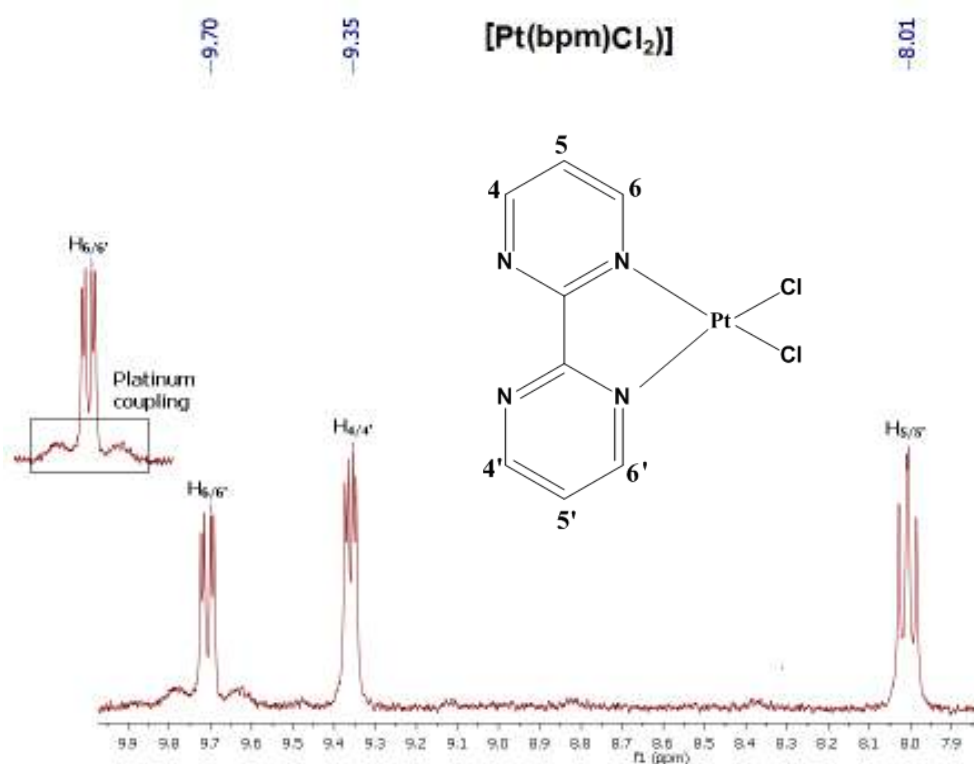


**Εικόνα Π.51.** Απεικόνιση του φάσματος HR-ESI-MS του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-bz})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$  και των αντίστοιχων θεωρητικών υπολογισμένων φασμάτων για τα κατιόντα που αποδίδονται, σε διαλύτη ακετόνη στους 298 K.

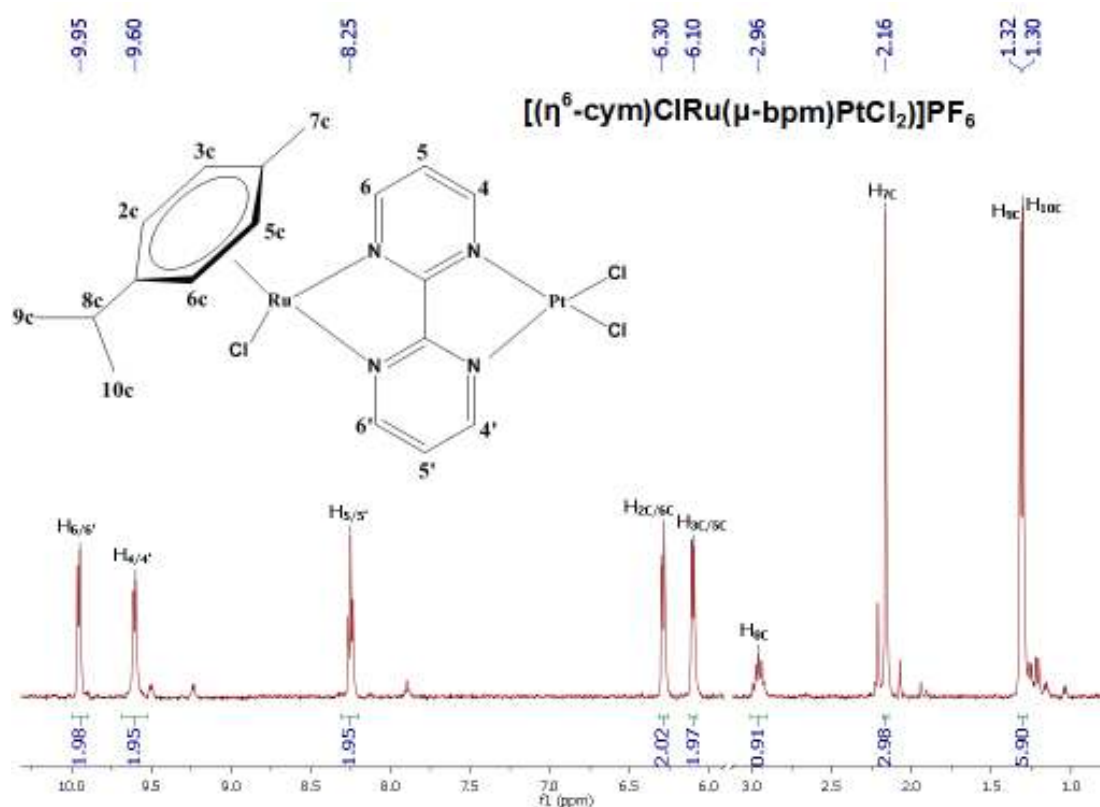




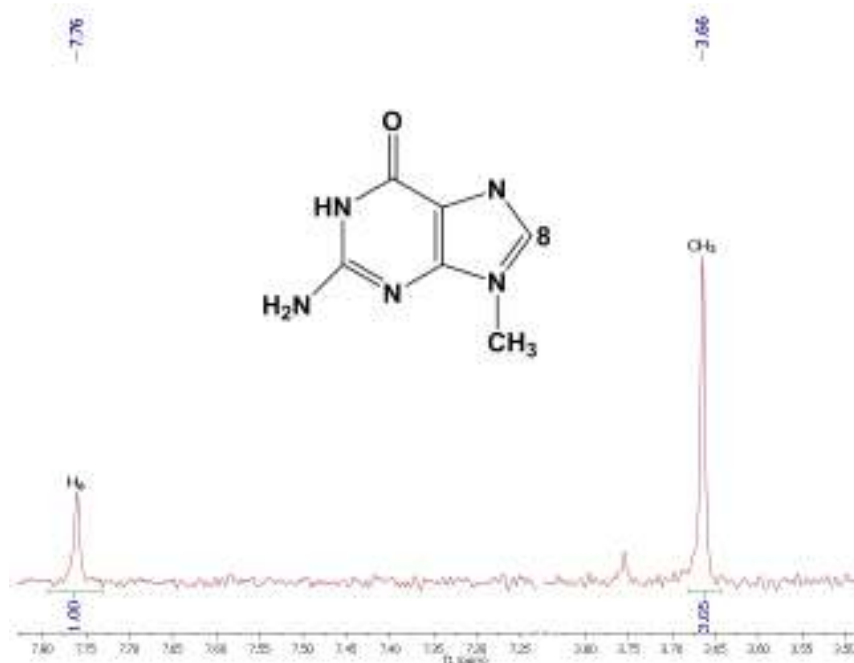
**Εικόνα Π.52.** Απεικόνιση του φάσματος HR-ESI-MS του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PdCl}_2]\text{PF}_6$  και των αντίστοιχων θεωρητικών υπολογισμένων φασμάτων για τα κατιόντα που αποδίδονται, σε διαλύτη ακετόνη στους 298 K.



**Εικόνα Π.53.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[\text{Pt}(\text{bpm})\text{Cl}_2]$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{dms}\text{-}d_6$  στους 298 K.



**Εικόνα Π.54.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR του συμπλόκου  $[(\eta^6\text{-cym})\text{ClRu}(\mu\text{-bpm})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ , με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{D}_2\text{O}$  στους 298 K.



**Εικόνα Π.55.** Απεικόνιση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR της 9-μέθυλο γουανίνης, με απόδοση των κορυφών, σε διαλύτη  $\text{D}_2\text{O}$  στους 298 K.



# ***Βιβλιογραφία***



1. (α) Pan, M.; Ho, C. *Chem. Soc. Rev.* 2008, **37**, 2558 (β) Walker, E. M.; Walker, S. M. *Ann Clin Lab Sci.* 1999, **29**, 263.
2. (α) Blattman, J. N.; Greenberg, P. D. *Science.* 2004, **305**, 200 (β) Galanski, M.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. *Curr. Med. Chem.* 2005, **12**, 225.
3. Panda, V.; Khambat, P.; Patil, S. *Int. J. Clin. Med.* 2011, **2**, 515.
4. Kostava, I. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* . 2006, **1**, 1.
5. Simon, E. C., PhD Thesis, *Ruthenium polypyridyl complexes with anticancer properties - Synthesis, characterization and mechanistic studies in search for structure-activity relationships*, University of Laiden, 1979, pp: 12- 38, 83- 101, 105- 116.
6. Galanski, M.; Keppler, B. K. *Anti-Cancer Agents Med.Chem.* 2007, **7**, 55.
7. Allardyce, C. S.; Dyson, P. J. *Platinum Metals Rev.* 2001, **45**, 62.
8. Antonarakis, E. S.; Emadi, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010, **66**, 1.
9. Crichton, R. R. *Biological Inorganic Chemistry: An Introduction; Elsevier: New York*, 2008, **1**, 341-344.
10. Jamieson, E. R.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* 1999, **99**, 2467.
11. (α) Cleare, M. J.; Hoeschele, J. D. *Plat. Met. Rev.* 1973, **17**, 3 (β) Cleare, M. J.; Hoeschele, J. D. *Bioinorg. Chem.* 1973, **2**, 187.
12. Jones, C. J.; Thornback, J. R. *Medicinal Applications of Coordination Chemistry; Royal Society of Chemistry: Cambridge*, 2007, **1**, 218-257.
13. Hambley, T. W. *Coord. Chem. Rev.* 1997, **166**, 181.
14. (α) Reedijk, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003, **100**, 3611 (β) Johnson, N. P.; Butour, J.-L.; G., V. *Prog. Clin. Biochem. Med.* 1989, **10**, 1.
15. Jaimeson, E. R.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* 1999, **99**, 2467.
16. Gieleng, M.; Tiekink, E. R. T. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine; John Wiley and Sons, Ltd: Canada*, 2005, 489-502.
17. Reedijk, J. *Chem. Commun.* 1996, 801.
18. Kozelka, J.; Legendre, F.; Reeder, F.; Chottard, J.-C. *Coor. Chem. Rev.* 1999, **61** 190-192,.
19. Miller, S. E.; A., H. D. *Inorg. Chim. Acta.* 1991, **187**, 125.
20. Teuben, J.-M.; i Zubiri, M. R.; Reedijk, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2000, 369.
21. Bugarčić, Ž. D.; Djordjević, B. V. *Monatshefte für Chemie.* 1998, 1267.
22. Crider, S. E.; Holbrook, R. J.; Franz, K. J. *Metallomics.* 2010, **2**, 74.
23. Pasini, A.; Fiore, C. *Inorg. Chim. Acta.* 1999, **285**, 249.
24. Vinje, J.; Sletten, E. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2007, **7**, 35.
25. Wang, X.; Guo, Z. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2007, **7**, 19.
26. Fuertes, M. A.; Alonso, C.; Perez, J. M. *Chem. Rev.* 2003, **103**, 645.
27. Han-Chin, J.; Chang, M. D. *J. Clin. Oncol.* 1999, **17**, 409.
28. (α) Lippert, B. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug; Wiley-VCH: New York*, 1999, 1-90,184-221 (β) Goldstein, R. S.; Noordewier, B.; Bond, J. T.; Hook, J. B.; Mayor, G. H. *Toxicol.Appl. Pharmacol.* 1981, 60.
29. Alberto, M. E.; Lucas, M. F. A.; Pavelka, M.; Russo, N. *J. Phys Chem. B.* 2009, **113**, 14473.
30. Su, W.-C.; Chang, S.-L.; Chen, T.-Y.; Chen, J.-S.; Tsao, C.-J. *Jpn J Clin Oncol.* 2000, **12**, 562.
31. Reedijk, J. *J. Chem. Commun.* 1996, 801.
32. Bower, M.; Newlands, E. S.; Holden, L.; Rustin, G. J. S.; Begent, R. H. J. *Ann. Oncol.* 1997, **8**, 447.

33. Ruchdeschel, J. C. Semin. *Oncol.* 1994, **21**, 114.
34. Bolelikas, T.; Vougiouka, M. V. *Oncol. Reports.* 2003, **10**, 1663.
35. Wiseman, L. R.; Adkins, J. C.; Plosker, G. L.; Goa, K. L. *Drugs Aging* 1999, **14**, 459. Wong, E.; Giandomenico, C. M. *Chem. Rev.* 1999, **99**, 2451.
36. (α) Kraker, A. J.; Hoeschele, J. D.; Elliott, W. L.; Showalter, H. D.; Sercel, A. D.; Farrell, N. P. *J. Med. Chem.* 1992, **35**, 4526 (β) Lokich, J. *Cancer Invest.* 2001, **19**, 756.
37. Van der Schilden, K.; Garcia, F.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, **43**, 5668-5670.
38. (α) Huq, F.; Daghiri, H.; Yu, J. Q.; Tayyem, H.; Beale, P.; Zhang, M. *Eur. J. Med. Chem.* 2004, **39**, 947. (β) Reedijk, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003, **100**, 3611.
39. (α) Wheate, N. J.; Collins, J. G., *Coord. Chem. Rev.* 2003, **241**, 133-145 ((a) Reedijk, J., *Chem. Rev.* 1999, **99**, 2499-2510.
40. Jamieson, E. R.; Lippard, S. J., *Chem. Rev.* 1999, **99**, 2467-2498.
41. Farrell, N.; Qu, Y.; Bierbach, U.; Valsecchi, M.; Menta, E., in *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug* (Ed.: Lippert, B.), Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 479-496.
42. (α) Farrell, M. *Comments Inorg. Chem.* 1995, **16**(6), 373 (β) Johnson, S. W.; Ferry, K. V.; Hamilton, T. C. *Drug Resist. Updates.* 1998, **1**, 243
43. Brabec, V. *Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol.* 2002, **71**, 1.
44. (α) Brabec, V.; Kaspárková, J.; Vrána, O.; Nováková, O.; Cox, J. W.; Qu, Y.; Farrell, N. *Biochem.* 1999, **38**, 6781. (β) Banerjee, T.; Dubey, P.; Mukhopadhyay, R. *Biochimie.* 2010, **92**, 846.
45. Farrell, N.; Qu, Y.; Feng, L.; Van Houten, B. *Biochemistry*, 1990, **29**, 9522.
46. Maisonia, A.; Serafin, P.; Traikia, M.; Debiton, E.; Thery, V.; Aitken, D. J.; Lemoine, P.; Viossat, B.; Gautier, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2008, 298.
47. Zvonok, N.; Williams, J.; Johnston, M.; Pandarinathan, L.; Janero, D. R.; Li, J.; Krishnan, S. C.; Makriyannis, A. *J. Proteome Res.* 2008, **7**, 2158.
48. Zhao, G.; Lin, H.; Zhu, S.; Sun, H.; Chen, Y. *Anti- Cancer Drug Des.* 1998, **13**, 769.
49. Broomhead, J. A.; Rendina, L. M.; Webster, L. K. *J. Inorg. Biochem.* 1993, **49**, 221.
50. Zhao, Y.; He, W.; Shi, P. Y.; Zhu, L.; Qia, L.; Lin, L.; Guo, Z. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2006, 2617.
51. (α) Nguyen, L.; Kolzeka, J.; Bois, C. *Inorg. Chim. Acta.* 1991, **190**, 217 (β) Komeda, S.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Chikuma, M.; Reedijk, J. *Inorg. Chem.* 2000, **39**, 4230
52. Komeda, S.; Ohishi, H.; Yamane, H.; Harikawa, M.; Sakaguchi, K.; Chikuma, M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1999, 2959.
53. Wheate, N. J.; Evison, B. J.; Herlt, A. J.; Phillips, D. R.; Collins, J. G. *Dalton Trans.* 2003, 3486.
54. Zhao, G. H.; Lin, H. K.; Zhu, S. R.; Sun, H. W.; Chen, Y. T. *J. Coord. Chem.* 1998, **46**, 79.
55. Komeda, S.; Bombard, S.; Perrier, S.; Reedijk, J.; Kozelka, J. *J. Inorg. Biochem.* 2003, **96**, 357.
56. Olivova, R.; Kasparkova, J.; Vrana, O.; Vojtiskova, M.; Suchankova, T.; Novakova, O.; He, W.; Guo, Z.; Brabec, V. *Mol. Pharm.* 2011, **8**, 2368.
57. Zhu, J.; Zhao, Y.; Zhu, Y.; Wu, Z.; Lin, M. C.; He, W.; Wang, Y.; Chen, G.; Dong, L.; Zhang, J.; Lu, Y.; Guo, Z. *Chem. Eur. J.* 2009, **15**, 5245.
58. Komeda, S.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Yamanaka, Y.; Sato, T.; Chikuma, M.; Reedijk, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, **124**, 4738.
59. Brabec, V.; Novakova, O. *Drug Resist. Updates.* 2006, **9**, 111.

60. Lentzen, O.; Moucheron, C.; Kirsch-De Mesmaeker, A., *Metallotherapeutic drugs & metal-based diagnostic agents* John Wiley & Sons, Ltd: West Sussex, 2005; p 359-378.
61. Yamada, H.; Koike, T.; Hurst, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 12775.
62. (α) Stanbury, D. M.; Haas, O.; Taube, H. *Inorg. Chem.* 1980, **19**, 518 (β) Stanbury, D. M.; Mulac, W. A.; Sullivan, J. C.; Taube, H. *Inorg. Chem.* 1980, **19**, 3735.
63. Kratz, F.; Messori, L. *J. Inorg. Biochem.* 1993, **49**, 79.
64. Sava, G.; Bergamo, A. *Int. J. Oncol.* 2000, **17**, 353.
65. Martinez, A.; Chandima, K.; Rajapakse; Naoulou, B.; Kopkalli, Y.; Davenport, L.; Roberto, A.; Sanchez-Delgado, *J Biol Inorg Chem* 2008 **13** 703–712
66. Anchuri S.; Dhulipala S.; Thota S.; Bongoni R.; Yerra R.; Reddy A.; *J. Chin. Chem. Soc.* **2013**, **60**, 153-159.
67. Coluccia, M.; Sava, G.; Loseto, F.; Nassi, A.; Boccarelli, A.; Giordano, D.; Alessio, E.; Mestroni, G. *Eur. J. Cancer.* 1993, **29A**, 1873.
68. Bergamo, A.; Gava, B.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Serli, B.; Cocchietto, M.; Zorzet, S.; Sava, G. *Int. J. Oncol.* 2002, **21**, 1331
69. Hartinger, C. G.; Zorbas-Seifried, S.; Jakupec, M. A.; Kynast, B.; Zorbas, H.; Keppler, B. K. *J. Inorg. Biochem.* 2006, **100**, 891.
70. (α) M. Eriksson; M. Leijon; C. Hiort; B. Norden; A. Graslund, *Biochemistry*, 1994, **33**, 5031 (β) J. K. Barton, *Science*, 1986, **233**, 727.
71. F. P. Dwyer; E. Mayhew; E. M. F. Roe; A. Shulman, *Br. J. Cancer*, 1965, **19**, 195.
72. A. Shulman; G. M. Laycock; T. R. Bradley, *Chem.-Biol. Interact.*, 1977, **16**, 89.
73. (α) C. Hiort; B. Norden; A. Rodger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 1971 (β) M. Eriksson; M. Leijon; C. Hiort; B. Norden; A. Graslund, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 4933.
74. VanVliet, P. M.; Toekimin, S. M. S.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J.; Novakova, O.; Vrana, O.; Brabec, V. *Inorg. Chim. Acta.* 1995, **231**, 57.
75. Vanvliet, P. M.; J. G. Haasnoot; J. Reedijk, *Inorg. Chem.*, 1994, **33**, 1934.
76. J. K. Barton; E. Lolis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 708.
77. Corral E.; Hotze A.; Tooke D.; Spek A.; Reedijk J. *Inorg. Chim. Acta* 2006 **359** 830 – 838.
78. (α) Hotze, A. C. Kooijman, H.; Spek, A. L.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. *New. J. Chem.*, 2004, **28**, 565 – 569 (β) Velders, A. H.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Haasnoot, J. G.; de Vos, D.; Reedijk, J. *Inorg. Chem.* 2000, **39**, 2966.
79. Zhang, P.; Chen, J.; Liang, Y. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2010, **42**, 440.
80. Ji, L. N.; Zou, X. H.; Liu, J. *Coord. Chem. Rev.* 2001, **216**, 513.
81. Liu, Y. J.; Chao, H.; Tan, L. F.; Yuan, Y. X.; We, W.; Ji, L. N. *J. Inorg. Biochem.* 2005, **99**, 530.
82. Sheldrick, W. S.; Hagen-Eckhard, H. S.; Heeb, S. *Inorg. Chim. Acta*, 1993, **206**, 15–21;
83. (α) Korn, S.; Sheldrick, W. S. *Inorg. Chim. Acta*, 1997, **254**, 85–91; (β) Korn, S.; Sheldrick, W. S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1997, 2191–2199; (γ) Annen, P.; Schildberg, S.; Sheldrick, W. S. *Inorg. Chim. Acta*, 2000, **307**, 115–124.
84. Wang, F.; Habtemariam, A.; van der Geer, E. P. L.; Fernández, R.; Melchart, M.; Deeth, R. J.; Aird, R.; Guichard, S.; Fabbiani, F. P. A.; Lozano-Casal, P.; Oswald, I. D. H.; Jodrell, D. I.; Parsons, S.; Sadler, P. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2005, **102**, 18269–18274.
85. Wang, F.; Chen, H. M.; Parsons, S.; Oswald, L. D. H.; Davidson, J. E.; Sadler, P. J. *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 5810–5820.
86. Yan, Y. K.; Melchart, M.; Habtemariam, A.; Sadler, P. J. *Chem. Commun.*, 2005, 4764–4776.



87. Liu, H. K.; Wang, F. Y.; Parkinson, J. A.; Bella, J.; Sadler, P. J. *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 6151–6165.
88. (α) Nováková, O.; Nazarov, A. A.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K.; Brabec, V. *Biochem. Pharmacol.*, 2009, **77**, 364–374; (β) Nováková, O.; Malina, J.; Suchankova, T.; Kasparkova, J.; Bugarcic, T.; Sadler, P. J.; Brabec, V. *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 5744–5754.
89. Aird, R.E.; Cummings, J.; Ritchie, A. A.; Muir, M.; Morris, R.E.; Chen, H., Murdoch, P. S., Sadler, P. J.; Jodrell, D. I. *Br. J. Cancer*, 2002, **86**, 1652–1657.
90. Chen, H. M.; Parkinson, J. A.; Morris, E. R.; Sadler, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, **125**, 173–186.
91. Grguric-Sipka, S.; Stepanenko, I. N.; Lazic, J. M.; Bartel, C.; Jakupec, M. A.; Arion, V. B.; Keppler, B. K. *Dalton Trans.*, 2009, 3334–3339.
92. Chen, Y.; Guo, Z. J.; Parsons, S.; Sadler, P. J. *Chem. Eur. J.*, 1998, **4**, 672–676.
93. Scolaro, C.; Bergamo, A.; Brescacin, L.; Delfino, R.; Cocchietto, M.; Laurenczy, G.; Geldbach, T. J.; Sava, G.; Dyson, P. J. *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 4161–4171.
94. (α) Süß-Fink, G. *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 1673–1688 (β) Dyson, P. J. *Chimia*, 2007, **61**, 698–703.
95. (α) Habtemariam, A.; Melchart, M.; Fernández, R.; Parsons, S.; Oswald, I. D. H.; Parkin, A.; Fabbiani, F. P. A.; Davidson, J. E.; Dawson, A.; Aird, R. E.; Jodrell, D. I.; Sadler, P. J. *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 6858–6868 (β) Štarha, P.; Trávníček, Z.; Vanco, J.; Dvorak, Z. *Molecules*, 2018, **23**, 420.
96. Liu, H. K.; Berners-Price, S. J.; Wang, F. Y.; Parkinson, J. A.; Xu, J.; Bella, J.; Sadler, P. J. *Angew. Chem.-Int. Ed.*, 2006, **45**, 8153–8156.
97. Peacock, A. F. A.; Sadler, P. J. *Chem. Asian J.*, 2008, **3**, 1890–1899 (β) Dougan, S. J.; Sadler, P. J. *Chimia*, 2007, **61**, 704–715.
98. Zhang, G.; Wu, C. Y.; Ye, H.; Yan, H.; Wang, X. *J. Nanobiotechnol.* 2011, **9**:6.
99. Khalaila, I.; Bergamo, A.; Bussy, F.; Sava, G.; Dyson, P. J. *Int. J. Oncol.* 2006, **29**, 261.
100. Groessl, M.; Reisner, E.; Hartinger, C. G.; Eichinger, R.; Semenova, O.; Timerbaev, A. R.; Jakupec, M. A.; Arion, V. B.; Keppler, B. K. *J. Med. Chem.* 2007, **50**, 2185.
101. Schluga, P.; Hartinger, C. G.; Egger, A.; Reisner, E.; Galanski, M.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. *Dalton Trans.* 2006, **14**, 1796.
102. Sava, G.; Bergamo, A.; Zorzet, S.; Gava, B.; Casarsa, C.; Cocchietto, M.; Furlani, A.; Scarcia, V.; Serli, B.; Lengo, E.; Alessio, E.; Mestroni, G. *Eur. J. Cancer*. 2002, **38**, 427.
103. Ang, W. H.; Dyson, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2006, 4003–4018.
104. Chen, H. M.; Parkinson, J. A.; Parsons, S.; Coxall, R. A.; Gould, R. O.; Sadler, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, **124**, 3064.
105. Corral, E.; Hotze, A. C. G.; den Dulk, H.; Laczowska, A.; Rodger, A.; Hannon, M. J.; Reedijk, J. J. *Biol. Inorg. Chem.* 2009, **14**, 439.
106. Lengo, E.; Mestroni, G.; Geremia, S.; Calligaris, M.; Alessio, E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1999, 3361–3371.
107. Alessio, E.; Lengo, E.; Zorzet, S.; Bergamo, A.; Coluccia, M.; Boccarelli, A.; Sava, G. *J. Inorg. Biochem.* 2000, **79**, 173.
108. Van der Schilden, K., PhD Thesis, University of Leiden, The Development of Polynuclear Ruthenium and Platinum Polypyridyl Complexes,, 2006, **13** - 35, 65 - 85, 133 - 149.
109. O'Reilly, F. M.; Kelly, J. M.; Kirsch- De Mesmaeker, A. *Chem. Commun.* 1996, 1013.
110. Aldrich-Wright, J. R.; Brodie, C. R.; Glazer, E. C.; Luedtke, N. W.; Elson-Schwab, L.; Tor, Y. *Chem. Commun.* 2004, 1018.

111. (α) Lincoln, P.; Norde n, B. *Chem. Commun.* 1996, 2145 (b) Jiang, C.-W. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2004, 2277.
112. Foley F.; Keene R.; Collins G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2001, 2968–2974.
113. (α) Qu, Y.; Farrell, N., *Inorg. Chem.* 1995, **34**, 3573-3576 (β) Van Houten, B.; Illenye, S.; Qu, Y.; Farrell, N., *Biochemistry* 1993, **32**, 11794-11801.
114. K.W. Jennette, S. J. Lippard, G. A. Vassiliades, W. R. Bauer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1974, **71**, 3839 – 3843.
115. Ramu, V.; Gill, M.; Jarman, P.; Turton, D.; Thomas, J.; Das, A.; Smythe C., *Chem. Eur. J.* 2015, **21**, 9185 –9197.
116. (α) Jain, A.; Wang, J.; Mashack, E.; Winkel, B.; Brewer, K., *Inorg. Chem.* 2009, **48**, 9077–9084 (β) Williams, R. L.; Toft, H. N.; Winkel, B.; Brewer, K. J., *Inorg. Chem.* 2003, **42**, 4394-4400.
117. Milkevitch, M.; Shirley, B. W.; Brewer, K. J. *Inorg. Chim. Acta* 1997, **264**, 249–256.
118. Milkevitch, M.; Storrie, H.; Brauns, E.; Brewer, K. J.; Shirley, B. W., *Inorg. Chem.* 1997, **36**, 4534-4538.
119. Swavey, S.; Fang, Z. L.; Brewer, K. J., *Inorg. Chem.* 2002, **41**, 2598-2607.
120. Fang, Z. L.; Swavey, S.; Holder, A.; Winkel, B.; Brewer, K. J., *J. Inorg. Chem. Commun.* 2002, **5**, 1078-1081.
121. Prussin, A. J.; Zhao, S.; Jain, A.; Winkel, B. S. J.; Brewer, K. J., *J. Inorg. Biochem.* 2009, **103**, 427.
122. Higgins, S. L. H.; White, T. A.; Winkel, B. S. J.; Brewer, K. J. *Inorg. Chem.* 2011, **50**, 463.
123. (α) K. Sakai, H. Ozawa, H. Yamada, T. Tsubomura, M. Hara, A. Higuchi, and M. Haga, *Dalton Trans.* **2006**, 3300 (β) K. Sakai and T. Tsubomura, *J. Inorg. Biochem.* 1997, **67**, 349.
124. (α) R.A. Zelonka, M.C. Baird, *Can. J. Chem.* **50** (1972) 3063 (β) E. Hodson, S.J. Simpson, *Polyhedron* **23**, (2004), 2695.
125. (α) T. Tsolis, M. J. Manos, S. Karkabounas, I. Zelovitis, A. Garoufis, *J. Organomet. Chem.* **768**, (2014), 1-9 (β) D.R. Robertson, I.W. Robertson, T.A. Stephenson, *J. Organomet. Chem.* **202**, (1980), 309.
126. Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L.; Ferreira, C. M. P.; Elding, L. I.; Puddephatt, R. J. *Inorg. Synth.* 2002, **33**, 189 - 196.
127. (α) Adeniyi, A. A.; Ajibade, P.A., *Molecules* **18** (2013) 3760–3778 (β) Adeniyi, A. A.; Ajibade, *J. Mol. Graph. Model.* **38**, (2012), 60–69.
128. Harris, C. M.; Kokot, S.; Pati, I. H. R. H.; Sinn, E.; Wong H., *Aust. J. Chem.* **25**, (1972), 1631.
129. Vlad, G.; Horvath, T. I., *J. Org. Chem.* 2002, **67**, 6550-6552.
130. Smith, L. I.; Opie, J. W. *Org. Synth.* 1948, **28**, 11.
131. Marco-Contelles, J.; Perez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M.; Soriano, E., *Chemical Reviews* **109**, (2009), 2652–71.
132. Caton M. P. L.; Hurst D. T.; McOmie J. F. W.; Hunt R. R., *J Chem. Soc. C* 1967, 1204-1209.
133. Govindaswamy P.; Canivet J.; Therrien B.; Suss-Fink G.; Stepnicka P.; Ludvik, J., *J. Organomet. Chem.* **692**, (2007), 3664-3675.
134. Dougan S. J.; Melchart M.; Habtemariam A.; Parsons, S.; Sadler P. J., *Inorg. Chem.* **45**, (2006), 10882-10894.
135. M. Martínez-Alonso, N. Busto, F. A. Jalón, B. R. Manzano, J. M. Leal, A. M. Rodríguez, B. García, G. Espino, *Inorg. Chem.* **53** (2014) 11274-11288.
136. Štarha, P.; Trávníček, Z.; Krikavová, R; Dvorak, Z. *Molecules*, (2016), **21**, 1725.

- 137.** R. E. Morris, R. E. Aird, P. Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.* (2001), **44**, 3616-3621.
- 138.** S. Nikolić, L. Rangasamy, N. Gligorijević, S. Arandžević, S. Radulović, G. Gasser, S. Grgurić-Šipka, *J. Inorg. Bioch.* (2016) **160**, 156-165.
- 139.** A. Garoufis, G. Malandrinos, N. Hadjiliadis, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2004), 3326-3334.
- 140.** S. A. Gamez-Rivera, J. Francos, J. Borge, V. Cadierno, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2017), 4138-4146.
- 141.** (α) Prasad K.T.; Therrien B.; Rao K.M.; *J. Organomet. Chem*, (2008), **693**, 3049 (β) Hamelin O.; Rimboud M.; Pecaut J.; Fontecave M.; *Inorg. Chem*, (2007), **46**, 5354.
- 142.** Kumar P.; Singh A.K.; Pandey R.; Pei-Zhou Li; Singh S.K.; Qiang Xu; Pandey D.S., *J. Organomet.Chem.* (2010), **695**, 2205.
- 143.** Gupta G.; Prasad K.T.; Das B.; Yap G.P.A.; Rao K.M; *J. Organomet. Chem* (2009), **694**, 2618.
- 144.** S. Betanzos-Lara, O. Novakova R. J. Deeth A. M. Pizarro, G. J. Clarkson, B. Liskova, V. Brabec, P. J. Sadler, A. Habtemariam, *J. Biol. Inorg. Chem.* **17**, (2012), 1033–1051.
- 145.** T. Tsolis, K. D. Papavasileiou, S. A. Divanis, V. S. Melissas, A. Garoufis, *J. Inorg. Biochem.* **160**, (2016), 12-23
- 146.** T. Bugarcic, A. Habtemariam, J. Stepankova P. Heringova, J. Kasparkova R. J. Deeth, R. D. L. Johnstone, A. Prescimone, A. Parkin, S. Parsons, V. Brabec, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **47**, (2008), 11470–11486.
- 147.** (α) T. Tsolis, K. Ypsilantis, A. Kourtellaris, A. Garoufis, *polyhedron*, **149**, (2018), 45-53 (β) L. Dadci, H. Elias, U. Frey, A. Hornig, U. Koelle, A.E.Merbach, H. Paulus, J.S. Schneider, *Inorg. Chem.* **34**, (1995), 306–315.
- 148.** R. Fernandez, M. Melchart, A. Habtemariam, S. Parsons, P. J. Sadler, *Chem. Eur. J.* **10** (2004) 5173 – 5179.
- 149.** S. Betanzos-Lara, A. Habtemariam, G. J. Clarkson, P. J. Sadler, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2011), 3257–3264.
- 150.** J. Arpalahiti, *Inorg. Chem.* **29**, (1990), 4598-4602.
- 151.** (α) A. Myari, N. Hadjiliadis, A. Garoufis, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2004), 1427–1439 (β) A. Myari, N. Hadjiliadis, A. Garoufis, *J. Inorg. Biochem.* **99**, (2005), 616–62656.
- 152.** K. Wütrich, *NMR of Proteins and Nucleic Acids*, JohnWiley & Sons, New York, 1986.
- 153.** A. Myari, N. Hadjiliadis, A. Garoufis, J. Malina, V. Brabec, *J. Biol. Inorg. Chem.* **12**, (2007), 279–292.
- 154.** (α) P.G. Baraldi, A. Bovero, F. Fruttarolo, D. Preti, M.A. Tabrizi, M.G. Pavani, R. Romagnoli, *Med. Res. Rev.* **24**, (2004), 475–528 (β) K.I. Shinohara, T. Bando, H. Sugiyama, *Anti-Cancer Drugs* **21**, (2010), 228–242.
- 155.** (α) L. Pazderski, T. Pawlak, J. Sitkowski, L. Kozerski, E. Szłyk, *Magn. Reson. Chem.* **47**, (2009), 932-941 (β) F. D. Rochon, L. Fleurent, *Inorg. Chim. Acta* 1988, **143**, 81-87 (γ) J. R. L. Priqueler, I. S. Butler, F. D. Rochon, *Appl. Spectrosc. Rev.* **41**, (2006), 185-226.
- 156.** K. Ypsilantis, T. Tsolis, A. Kourtellaris, M.J. Manos, J.C. Plakatouras, A.Garoufis, *Dalton Trans.* **46**, (2017), 1467.



## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- **T. Tsolis**, M. J. Manos, S. Karkabounas, I. Zelovitis, A. Garoufis, *J. Organomet. Chem.* **768**, (2014), 1-9. Synthesis, X-ray structure determination, cytotoxicity and interactions with 9-methylguanine, of ruthenium(II)  $\eta^6$ -arene complexes.
- **T. Tsolis**, K. D. Papavasileiou, S. A. Divanis, V. S. Melissas, A. Garoufis, *J. Inorg. Biochem.* **160**, (2016), 12-23. How half sandwich ruthenium compounds interact with DNA while not being hydrolyzed; a comparative study.
- K. Ypsilantis, **T. Tsolis**, A. Kourtellaris, M.J. Manos, J.C. Plakatouras, A.Garoufis, *Dalton Trans.* **46**, (2017), 1467. Synthesis, reactivity and characterization of Pt(II) complexes with N,N' chelating ligands; structure and dimethylsulfoxide reactivity relationship.
- **T. Tsolis**, K. Ypsilantis, A. Kourtellaris, A. Garoufis, *Polyhedron*, **149**, (2018). Synthesis, characterization and interactions with 9-methylguanine of ruthenium(II)  $\eta^6$ -arene complexes with aromatic diimines.
- **T. Tsolis**, K. Ypsilantis, A. Garoufis Synthesis, characterization and reactivity with dimethylsulfoxide and 9-methylguanine of bimetallic 2,2'-bipyrimidine of ruthenium arene, platinum and palladium complexes, *to be submitted*.

